



**UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**

Faculté des sciences de l'activité physique

Département de kinanthropologie

Nouvelles valeurs de référence pour les épreuves d'effort  
cardiopulmonaires chez l'enfant et l'adolescent

par

Joël Blanchard, B.Sc. Kinésiologie

Mémoire présenté à la Faculté des sciences de l'activité physique

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences (M.Sc.)

Maîtrise en sciences de l'activité physique

Août 2018

© Joël Blanchard, 2018

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**Faculté des sciences de l'activité physique**

**Nouvelles valeurs de référence pour les épreuves d'effort  
cardiopulmonaires chez l'enfant et l'adolescent**

Joël Blanchard, B.Sc. Kinésiologie

**MEMBRES DU JURY :**

Martin Brochu, Ph.D.

Président du jury

Pierre Boulay, Ph.D.

Directeur de recherche

Frédéric Dallaire, MD, Ph.D.

Co-directeur de recherche

Claude Lajoie, Ph.D.

Membre externe du comité

Mémoire accepté le : \_\_\_\_\_

## SOMMAIRE

L'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EECP) permet d'évaluer l'habileté du système respiratoire et cardiovasculaire à s'adapter à l'exercice (ACSM & NASPEM, 2017; Wasserman et al., 2005). Il s'agit d'un outil important pour évaluer l'effet de conditions chroniques, pulmonaires et cardiaques sur l'intégrité du système cardiorespiratoire (Bongers et al., 2012b; Takken et al., 2017).

En revanche, les valeurs de référence actuelle de ce test manquent malheureusement de spécificité et de sensibilité chez l'enfant (Blais et al., 2015). En effet, il est présentement difficile de différencier la réponse normale de la réponse anormale pour certains paramètres cardiorespiratoires que nous procure l'EECP (Blais et al., 2015). Cette difficulté à classer adéquatement la réponse à l'effort semble s'expliquer, entre autres, par les changements physiologiques et physiques qui surviennent lors de l'adolescence. Ainsi, pour obtenir des valeurs de références de l'EECP adéquates qui permettront différencier les changements physiologiques des changements pathologiques chez l'enfant, il serait essentiel de retirer l'effet des dimensions corporelles, de l'âge et du sexe (Blais et al., 2015; Bongers et al., 2012b). De cette façon, il serait possible de comparer des enfants et des adolescents de mêmes dimensions corporelles entre eux et d'identifier les individus qui ont une faible réponse cardiorespiratoire à l'effort.

Une récente revue systématique effectuée par notre équipe de recherche a su démontrer que les modèles mathématiques utilisés jusqu'à présent pour définir les valeurs de références de l'EECP chez une population pédiatrique n'arrivent pas à prédire correctement les différents paramètres cardiorespiratoires ni l'effet de la croissance sur ces derniers (Blais et al., 2015). Cette revue systématique conclue que cette incapacité s'explique par le choix inadéquat des modèles pour les différents paramètres cardiorespiratoires, l'omission de vérifier le comportement de la distribution autour de la moyenne (hétéroscédasticité) et l'incapacité d'obtenir des

paramètres cardiorespiratoires qui sont indépendants des dimensions corporelles, de l'âge et du sexe (Blais et al., 2015).

L'objectif de ce mémoire est de déterminer des formules prédictives qui modéliseraient des paramètres cardiorespiratoires sous-maximaux et maximaux ajustés qui seraient indépendants du sexe, de l'âge, de la taille corporelle, de la masse corporelle, de la puberté et de l'indice de masse corporelle (IMC). Le but éventuel de ce projet de recherche est d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'EECP de façon que ce dernier soit plus efficace comme adjuvant à la technique standard d'imagerie pour les enfants souffrant de maladies chroniques et congénitales.

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons recruté des enfants et des adolescents dans différentes écoles du Québec. Les participants étaient soumis à une EECP sous forme d'un protocole de rampe progressif sur un ergocycle à freinage électronique. Différents paramètres cardiorespiratoires maximaux et sous-maximaux ont été modélisés pour un total de dix-huit modèles. Chacun des paramètres était sélectionné selon leur présente ou potentielle valeur pronostique chez l'adulte ou chez l'enfant. Nous avons testé plusieurs modèles de régression pour obtenir des courbes de prédiction qui minimisaient l'association résiduelle avec l'âge et les dimensions corporelles. La moyenne prédite a été modélisée. L'écart-type a également été modélisé pour tenir compte de l'hétéroscédasticité.

Nous avons identifié des associations non linéaires entre les paramètres cardiorespiratoires et la dimension corporelle avec une hétéroscédasticité significative. Pour normaliser les paramètres cardiorespiratoires, nous voulions trouver le bon équilibre entre prédire avec précision les différents paramètres cardiorespiratoires tout en utilisant uniquement des mesures faciles à obtenir, telles la taille, la masse corporelle, l'IMC, la circonférence de taille et l'âge. L'utilisation d'une seule mesure de la dimension corporelle (taille ou masse corporelle) était insuffisante, car une telle méthode ne permettait pas d'obtenir des modèles prédictifs complètement indépendants des dimensions corporelles, de l'âge et du sexe. Nous

avons donc utilisé des modèles multivariés utilisant des combinaisons variées avec la taille, la masse corporelle et l'âge. Enfin, les modèles de prédiction finaux étaient indépendants selon l'âge, le sexe, la masse corporelle, la taille, l'indice de masse corporelle et le stade pubertaire de l'enfant.

À l'aide de cette recherche, nous avons amélioré notre capacité à prédire la réponse cardiorespiratoire attendue chez les enfants et les adolescents en santé. Ces résultats nous permettront d'évaluer si les faibles résultats obtenus lors de l'EECP, en particulier pour des conditions limitant l'augmentation du volume d'éjection systolique à l'effort, seraient des indicateurs précoces d'insuffisance cardiaque ou d'un moins bon pronostic. (Dallaire et al., 2017).

## TABLE DES MATIÈRES

MEMBRES DU JURY :	3
SOMMAIRE	4
REMERCIEMENTS	9
1. INTRODUCTION	10
1.1 Mise en contexte	10
1.2 Épreuve d'effort cardiopulmonaire	11
1.2.1 Définition et généralités	11
1.2.2 Paramètres cardiorespiratoires	12
1.3 Valeurs de références	14
1.3.1 Importance des valeurs de référence chez une population pédiatrique	14
1.3.2 Hétérogénéité des protocoles	14
1.3.3 L'allométrie de la croissance	15
1.3.4 Mise au point de valeurs de références chez l'enfant	17
1.3.5 Modélisation indépendante des dimensions corporelles	23
1.4 Interprétation des paramètres cardiorespiratoires	25
1.4.1 La consommation d'oxygène	25
1.4.2 Fréquence cardiaque maximale	32
1.4.3 Pouls d'oxygène	34
1.4.4 Ventilation minute	36
1.4.5 Pente entre la consommation d'oxygène et la charge de travail	40
1.4.6 Pente entre le pouls d'oxygène et la charge de travail ainsi que le pourcentage d'augmentation du pouls d'oxygène	41
1.4.7 Fréquence cardiaque de récupération	42
1.5 Problématiques, objectifs et hypothèses	44
1.5.1 Problématiques	44
1.5.2 Objectif	45
1.5.3 Hypothèse	45
2. MÉTHODES ET RÉSULTATS	46
2.1 ABSTRACT	48
2.2 INTRODUCTION	50
2.3 METHODS	51
2.4 RESULTS	58

2.5 DISCUSSION .....	63
2.6 CONCLUSION .....	67
2.7 ACKNOWLEDGEMENT .....	68
2.8 REFERENCES .....	69
2.9 APPENDICES .....	72
2.10 FIGURE CAPTIONS .....	73
2.11 TABLES AND FIGURES .....	74
2.12 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 1 .....	78
2.13 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 2 .....	83
2.14 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 3 .....	84
3. DISCUSSION .....	91
3.1 Modèles multivariés .....	91
3.2 Hétéroscédasticité .....	93
3.3 Pourcentage de la prédite .....	94
3.4 Comparaison avec les autres valeurs de référence .....	95
3.5 Forces et limites de recherche .....	97
3.5.1 Forces .....	97
3.5.2 Limites .....	99
3.6 Perspectives futures .....	101
4. CONCLUSION .....	102
5. RÉFÉRENCES .....	103
ANNEXE A .....	115
ANNEXE B .....	116
ANNEXE C .....	125
ANNEXE D .....	128
ANNEXE E .....	140



## REMERCIEMENTS

J'aimerais débiter en remerciant mes deux directeurs de maîtrise. Étant le premier étudiant à effectuer ma maîtrise avec ces derniers sous un format de codirection entre la Faculté des sciences de l'activité physique (FASAP) et la Faculté de médecine et des sciences de la santé (FMSS), le parcours fut parfois parsemé d'ajustements. Par contre, leurs différentes connaissances et habitudes de travail m'ont permis de développer mon côté critique et aussi de me questionner sur le style de chercheur que je voulais être dans le futur.

De par son approche épidémiologique hautement développée et son métier de cardiopédiatre, le Dr Frédéric Dallaire m'en a appris beaucoup dans le domaine des biostatistiques et des cardiopathies congénitales. Sa rigueur exceptionnelle va aussi laisser son empreinte permanente sur mes habitudes de travail. De son côté, Pierre Boulay a émis beaucoup plus d'importance quant au processus de l'épreuve d'effort cardiopulmonaire et l'ensemble de l'approche kinésiologique. Son souci quant à l'importance de la terminologie utilisée va certainement laisser sa marque.

Ensuite, je dois remercier Mario Geoffroy, l'inhalothérapeute qui fut toujours présent lors des différentes épreuves d'effort cardiopulmonaire. Ce dernier s'occupait principalement de la spirométrie pré-test des participants ainsi que la supervision du profil respiratoire de l'épreuve d'effort.

De surcroît, j'aimerais remercier Dr Philippe Chetaille, Michèle Bisson et Thelma Huard-Girard de l'équipe de recherche du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) pour leur belle collaboration. Leur éthique de travail et leur souci du travail bien fait facilitaient le déroulement de l'étude.

Enfin, mes plus sincères remerciements aux différents jeunes ainsi que les écoles qui ont pris part au projet. Sans ces derniers, ce document n'aurait pas eu la possibilité d'exister.

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Mise en contexte

L'idée de ce projet provient d'une cardiopathie congénitale : la tétralogie de Fallot. Cette cardiopathie congénitale, qui est la cardiopathie cyanogène la plus commune, est l'une des premières à avoir été réparée avec succès par des chirurgiens cardiaques (Apitz et al., 2009). Il existe trois chirurgies possibles tôt après la naissance. Le choix de la chirurgie dépendra de la gravité de la malformation.

Ce projet de recherche est orienté vers la chirurgie qui consiste à apposer une pièce, plus communément appelée « pièce transannulaire » au niveau de l'artère pulmonaire. L'utilité de cette dernière est de régler la sténose pulmonaire pour que le sang puisse sortir adéquatement du ventricule droit. À court terme, cette réparation permet de corriger le problème. Cependant, à plus long terme, l'absence de la valve pulmonaire se fait ressentir (Bouzas et al., 2005).

N'ayant plus de valve pour empêcher que le sang qui sort du ventricule droit lors d'un battement revienne dans celui-ci, il s'ensuit une surcharge volémique chronique importante du ventricule droit. Ce phénomène s'appelle la régurgitation pulmonaire chronique (RPC). Cette RPC provoquera éventuellement une dilatation puis une dysfonction du ventricule droit (Bouzas et al., 2005). La méthode pour mettre fin à cette RPC, est de procéder au remplacement de la valve pulmonaire (RVP) (Harrild et al., 2009).

En dépit des efforts de recherche soutenus, le moment adéquat pour procéder au RVP chez les jeunes patients avec une tétralogie de Fallot réparée asymptomatiques n'est pas encore connu (Dallaire et al., 2017). L'une des raisons de cette incertitude est expliquée par le dilemme suivant. La dilatation du ventricule droit causée par la RPC est souvent bien tolérée pour plusieurs années chez des patients qui ne reportent aucun signe ou symptôme qui suggère une limitation cardiovasculaire (Geva et al., 2004). En revanche, à un certain point, le RVP reste

essentiel, car la dilatation progressive du ventricule droit peut amener à une dysfonction de celui-ci, à de l'intolérance à l'exercice ainsi qu'à une augmentation des risques de tachyarythmies ventriculaires et de mort subite (Apitz et al., 2009). Le moment adéquat pour procéder à un RVP chez le patient asymptomatique reste inconnu, mais il est important de ne pas reporter l'opération trop tard pour limiter les risques de complications (Harrild et al., 2009). Ainsi, l'évaluation de la capacité du cœur à compenser la surcharge de volume chronique imposée par la RPC par le biais d'une EECP est une piste de recherche intéressante dans l'évaluation des risques et des avantages du RVP (Dallaire et al., 2017).

Tel que soulevé dans une revue de littérature par Dallaire et al. (2017), la majorité des études diagnostiques pour cette condition sont effectuées au repos. Cependant, une faible corrélation fut démontrée entre les mesures de la fonction ventriculaire au repos, les mesures de la capacité à l'exercice de manière objective et la tolérance subjective à l'exercice (Menon et al., 2012; O'meagher et al., 2012). En tant que complément à l'évaluation de la RPC par imagerie diagnostique, des mesures de la capacité d'effort objectives et une approche systématique de la réponse cardiopulmonaire à un exercice intense durant une épreuve d'effort cardiopulmonaire pourraient aider à identifier les patients ayant une incapacité à augmenter adéquatement leur volume d'éjection systolique pendant l'exercice (Dallaire et al., 2017).

## **1.2 Épreuve d'effort cardiopulmonaire**

### **1.2.1 Définition et généralités**

L'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EECP) est un test qui permet d'investiguer simultanément la réponse des systèmes cardiovasculaires et respiratoires lors d'un effort à intensité progressive jusqu'à l'effort maximal dans un environnement contrôlé (Wasserman et al., 2005). Elle évalue la fonction intégrée de multiples systèmes pour répondre aux exigences respiratoires cellulaires accrues des muscles sollicités pendant l'exercice sous-maximal et maximal, en particulier le

besoin accru d'oxygène et l'élimination du dioxyde de carbone produit métaboliquement (Wasserman et al., 2005). La nature non invasive et dynamique des mesures effectuées peut être utilisée à des fins de pronostic et d'évaluation de la capacité cardiorespiratoire (ATS/ACCP, 2003; Guazzi et al., 2017). De plus, l'EECP peut identifier les causes physiologiques des symptômes liés à l'exercice, ainsi qu'évaluer la capacité d'exercice et les facteurs limitant l'exercice, y compris les changements physiopathologiques (Bongers et al., 2012b).

L'EECP est un outil sous-utilisé (Forman et al., 2010; Guazzi et al., 2012), mais auquel davantage de cliniciens ont maintenant recours chez les adultes et les enfants (Arena & Sietsema, 2011; ATS/ACCP, 2003; Dallaire et al., 2017; Weisman & Zeballos, 2002). Celle-ci a déjà fait ses preuves dans l'évaluation du pronostic de plusieurs maladies chroniques chez l'enfant et l'adulte (ACSM & NASPEM, 2017; Bongers et al., 2012b; Wasserman et al., 2005), permettant la détection et quantification des anomalies cardiovasculaires et pulmonaires (Palange et al., 2007). En effet, une EECP anormale a été identifiée comme un facteur de risque indépendant significatif de morbidité chez les adultes avec insuffisance cardiaque (Chua et al., 1997; Francis et al., 2000; Ingle et al., 2011; Jaussaud & Douard, 2011; Ponikowski et al., 2001), hypertension artérielle pulmonaire (Wensel et al., 2002), circulation de Fontan (Diller et al., 2010; Fernandes et al., 2011), transposition réparée des gros vaisseaux (Giardini et al., 2009) et tétralogie de Fallot réparée (Buys et al., 2012; Diller et al., 2006; Giardini et al., 2007). Il est possible d'établir ce type de pronostic à l'aide de la réponse des patients à certains paramètres cardiorespiratoires, tels la  $\text{VO}_{2\text{pic}}$ , le pouls d'oxygène ( $\text{O}_2\text{pulse}$ ), la pente  $\text{V}_e/\text{VCO}_2$  et la pente  $\text{VO}_2/\text{charge de travail}$  (Guazzi et al., 2012; Guazzi et al., 2017; Takken et al., 2009).

### 1.2.2 Paramètres cardiorespiratoires

Bien qu'il soit possible d'estimer la capacité cardiorespiratoire d'une personne avec peu d'équipement, la façon la plus sophistiquée et potentiellement utile pour l'analyse de la fonction cardiorespiratoire pendant l'exercice nécessite des mesures et

l'analyse des échanges gazeux, la réponse respiratoire et cardiovasculaire (Wasserman et al., 2005). En résumé, divers dispositifs et analyseurs permettent de mesurer le flux d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub>, la ventilation, la charge de travail, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, le complexe PQRST (cinq ondes caractéristiques d'un électrocardiogramme) et la saturation en oxygène. De ces mesures naissent divers paramètres (Figure 1) (traduction libre de Wasserman et al., 2005). Les dispositifs et les analyseurs (colonne de gauche) individuellement ou collectivement peuvent mesurer une ou plusieurs variables physiologiques primaires (colonne centrale). Les variables dans la colonne de droite (dérivés) sont généralement calculées à partir de deux variables primaires ou plus. Qu'elles soient dans la colonne « primaires ou dérivés », ces variables physiologiques sont souvent référées comme étant des paramètres cardiorespiratoires.

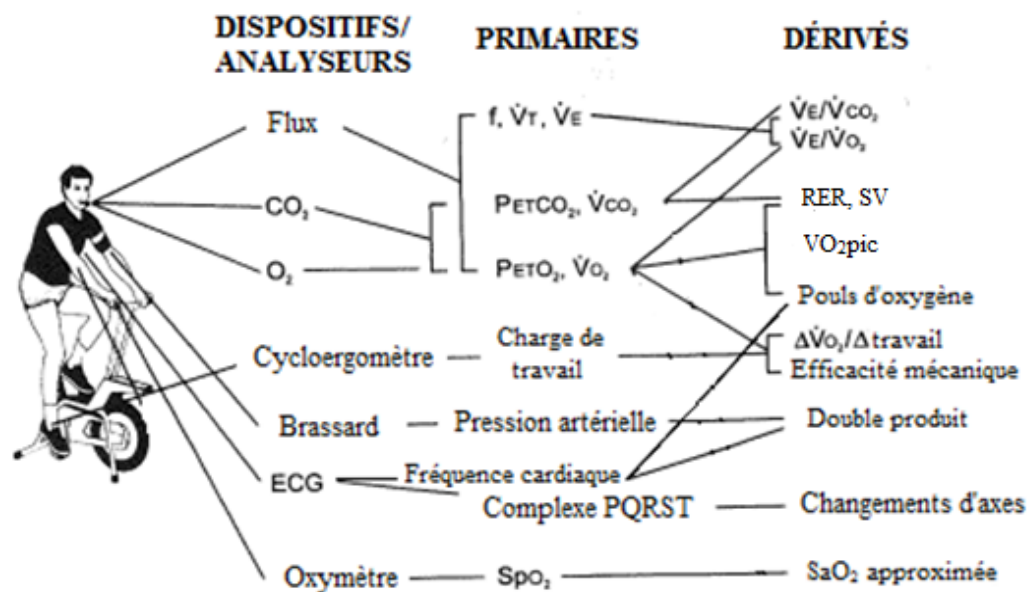


Figure 1. Dispositifs et analyseurs utilisés pour mesurer les divers paramètres lors d'une épreuve d'effort cardiopulmonaire sur cycloergomètre (Traduction libre de Wasserman et al., 2005)

*Abréviations :* CO<sub>2</sub> = Dioxyde de carbone; O<sub>2</sub> = Oxygène; ECG = Électrocardiogramme; f = Fréquence respiratoire; V<sub>T</sub> = Volume courant; V<sub>E</sub> = Ventilation; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> = Pression partielle de CO<sub>2</sub>; V̇CO<sub>2</sub> = Taux d'élimination du dioxyde de carbone; P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub> = Pression partielle d'O<sub>2</sub>; V̇O<sub>2</sub> = Consommation d'oxygène; SpO<sub>2</sub> = Saturation pulsée en oxygène; R = Ratio d'échange respiratoire; SA = Seuil ventilatoire; VO<sub>2</sub>pic = Consommation maximale d'oxygène; SaO<sub>2</sub> = Saturation artérielle en oxygène.

### 1.3 Valeurs de références

#### 1.3.1 Importance des valeurs de référence chez une population pédiatrique

Des valeurs de référence sont définies comme étant un ensemble de valeurs attendues chez une population en santé. Une bonne interprétation des résultats de l'EECP chez une population pédiatrique par un kinésologue ou un médecin nécessite avant tout des connaissances à propos de la réponse attendue au niveau des paramètres cardiorespiratoires mesurés. En effet, comme stipulé dans un rapport de l'*American Thoracic Society* et de l'*American College of Chest Physicians*, des valeurs de références de l'EECP sont essentielles afin de classer adéquatement la réponse à l'effort des patients (ATS/ACCP, 2003).

Les valeurs de référence actuelles font que ce test manque actuellement de spécificité et de sensibilité chez les enfants, car nous éprouvons présentement beaucoup de difficulté à clairement délimiter les réponses physiologiques des réponses pathologiques pour plusieurs paramètres cardiorespiratoires (Blais et al., 2015). Cette difficulté est expliquée par le fait que le développement somatique, la puberté, le sexe et la forme physique ont tous un impact important sur la réponse physiologique à l'exercice (Dencker et al., 2006; Nes et al., 2013b; Rogowski et al., 2012).

Pour détecter une réponse anormale chez l'enfant, le clinicien doit connaître la réponse attendue chez des enfants d'âge, de sexe et de composition corporelle semblable (ATS/ACCP, 2003). Il est alors primordial de trouver des formules prédictives qui nous permettront d'obtenir des mesures ajustées qui sont indépendantes de la composition corporelle, du sexe et de l'âge. Donc, des formules qui s'appliquent autant à une petite fille prépubère de 12 ans qu'à un grand adolescent costaud de 16 ans.

#### 1.3.2 Hétérogénéité des protocoles

Bien que plusieurs auteurs (Cooper et al., 1984a; Cooper & Weiler-Ravell, 1984; Loftin et al., 2001; Marinov et al., 2000; Ten Harkel et al., 2011; Welsman et al., 1996) se soient penchés sur la mise au point de valeurs de référence de l'épreuve

d'effort cardiopulmonaire chez l'enfant, l'hétérogénéité des protocoles décrits dans la littérature scientifique actuelle dilue l'effort de combiner des valeurs de référence existantes chez cette population (Blais et al., 2015). En effet, il est connu que les variations des protocoles des épreuves d'effort cardiopulmonaires influencent les mesures de l'exercice et qu'une telle hétérogénéité rend difficile les comparaisons entre les études (Wasserman et al., 2005). Dans leurs dernières recommandations (Paridon et al., 2006), l'*American Heart Association* a évalué les divers protocoles d'exercices et a déclaré que le protocole choisi pour les épreuves d'effort cardiopulmonaire dépendrait du but du test et des caractéristiques du patient évalué. Aucun consensus n'existe encore quant au protocole d'EECP le plus adéquat, mais il va de soi que chacun doit posséder des valeurs de référence et que ces dernières se doivent d'être indépendantes de la croissance de l'enfant (Blais et al., 2015).

### 1.3.3 L'allométrie de la croissance

#### *1.3.3.1 Définition et mise en contexte*

L'allométrie est une méthode d'expression mathématique de la mesure indiquant des changements dans les proportions du corps au cours de sa croissance (Nevill, 1997; Welsman & Armstrong, 2000). En effet, le jeune enfant et le jeune adulte ne sont pas entièrement géométriquement similaires. En Amérique du Nord, le poids moyen d'un garçon de 18 ans gravite autour du 70 kg et est de 20 kg pour un garçon de 5 ans. La même tendance se présente pour la taille et pour la surface corporelle (Rowland, 2005). En effet, les jeunes enfants auront tendance à avoir des petites jambes pour leur taille comparativement aux adultes. De plus, la tête est relativement volumineuse chez les jeunes enfants et le ratio épaules-hanches chez les garçons diminue à la puberté de 7 % (Malina et al., 2004). Bref, prenant en considération les éléments ci-dessous, les enfants ne sont pas uniquement des adultes en format miniatures.

### *1.3.3.2 Ajustement de paramètres cardiorespiratoires selon les dimensions corporelles*

Nous pensons qu'il est primordial d'effectuer des comparaisons entre des enfants de divers gabarits pour définir la réponse attendue à un paramètre cardiorespiratoire. Par exemple, si un jeune patient se trouve à avoir une  $\text{VO}_{2\text{pic}}$  de  $1.5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ , comment se compare-t-il à un enfant en santé de même gabarit ? La réponse à cette question est absolument essentielle pour comprendre si cet individu possède ou non une faible capacité cardiorespiratoire par rapport à d'autres enfants possédant des dimensions corporelles similaires.

La méthode standard d'effectuer ce type de comparaison est de relier le paramètre cardiorespiratoire en question (la  $\text{VO}_{2\text{pic}}$  dans l'exemple ci-dessus) à une certaine mesure des dimensions corporelles. La taille, la masse corporelle, la surface corporelle et la masse maigre semblent être les mesures les plus utilisées (Cooper et al., 1984a; Cooper & Weiler-Ravell, 1984; Loftin et al., 2016; Mercier et al., 1991; Washington et al., 1988). Cette tendance prend tout son sens vu que la plupart des déterminants de la capacité aérobie (ventilation, débit cardiaque, etc.) impliquent certains éléments du système cardiorespiratoire (capacité pulmonaire, dimension du cœur, etc.) et ces derniers sont associés aux dimensions corporelles (Briscoe & Dubois, 1958; Urbina et al., 1995). Donc, pour que les paramètres cardiorespiratoires soient modélisés adéquatement, ces derniers se doivent d'être indépendants des dimensions corporelles et de la puberté. De ce fait, il est primordial qu'il n'y ait aucune association résiduelle entre les dimensions corporelles et les paramètres cardiorespiratoires. Dans ce contexte, on peut appeler « association résiduelle » la persistance d'une association d'un paramètre avec une dimension corporelle (Cox & Snell, 1968).



### 1.3.4 Mise au point de valeurs de références chez l'enfant

#### *1.3.4.1 Associations résiduelles*

Lorsque nous effectuons la modélisation de différents paramètres cardiorespiratoires, nous recherchons à ce que ces derniers deviennent indépendants des dimensions corporelles. Pour effectuer ce type de vérification, il est nécessaire d'inspecter et de tester les valeurs résiduelles (valeurs observées moins la valeur prédite) par rapport aux dimensions corporelles pour s'assurer qu'aucune association résiduelle ne soit présente (Mawad et al., 2013). La présence d'associations résiduelles indique un ajustement possiblement incomplet.

Tel que présenté dans l'article de Mawad et al. (2013), une association résiduelle peut être présente si un modèle inapproprié est utilisé (par exemple, un modèle linéaire sur une association non linéaire) ou lorsque plusieurs facteurs des dimensions corporelles indépendants influencent indépendamment un paramètre donné. Par exemple, si la masse et la taille corporelles sont des prédicteurs indépendants, un effet résiduel de la taille corporelle sera présent même si un ajustement adéquat de la masse corporelle a été effectué. La qualité de l'ajustement doit être évaluée statistiquement, mais doit également être inspectée visuellement en utilisant des graphiques des valeurs résiduelles (ou scores  $Z$ ) sur la variable indépendante (Mawad et al., 2013). Un ajustement adéquat ne devrait donc pas entraîner d'associations résiduelles significatives entre les valeurs résiduelles et les variables indépendantes (Figure 2).

#### *1.3.4.2 Score $Z$*

Le score  $Z$  est le nombre signé d'écarts-types par lesquels la valeur d'une observation ou d'un point de données est supérieure ou inférieure à la valeur moyenne (Vincent & Weir, 1999). Les valeurs observées au-dessus de la moyenne ont des scores  $Z$  positifs ( $Z > 0$ ), tandis que les valeurs inférieures à la moyenne ont des scores  $Z$  négatifs ( $Z < 0$ ) (Vincent & Weir, 1999). Celui-ci est obtenu en soustrayant la

moyenne à la valeur observée, puis en divisant la différence par l'écart-type (score Z =  $\frac{\text{valeur observée} - \text{moyenne}}{\text{écart-type}}$ ) (Vincent & Weir, 1999).

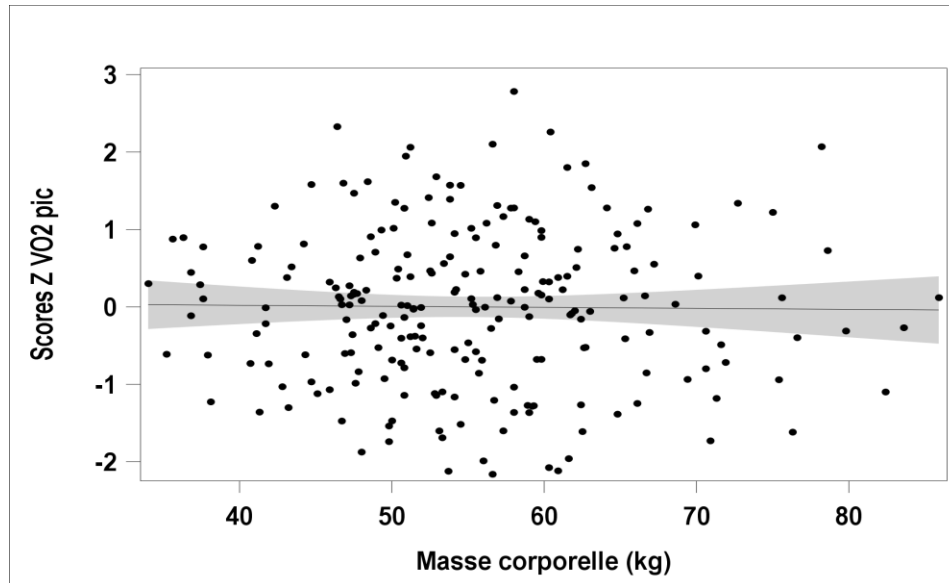


Figure 2. Absence d'association résiduelle entre la masse corporelle et la VO<sub>2</sub>pic

Les scores Z sont avantageux par rapport aux « valeurs normales » dichotomiques (qui se divise et se subdivise de deux en deux), car ils permettent aux cliniciens de mieux apprécier « l'ampleur » de la déviation d'un sujet par rapport à la population, et donc « l'ampleur de l'anormalité » (Mawad et al., 2013).

Tel que mentionné par Mawad et al. (2013), les estimations du score Z font désormais partie de la prise de décision quotidienne en prise en charge clinique et chirurgicale en cardiologie pédiatrique (Colan, 2013; Manlhiot et al., 2010). Lorsque des équations de score Z validées de manière adéquate sont disponibles, leur inclusion dans un logiciel informatique simple rend l'interprétation des divers paramètres cardiorespiratoires simple et intuitive (Mawad et al., 2013). De plus, bien que le score Z soit utilisé pour estimer les percentiles, les scores Z extrêmes sont plus faciles à interpréter que les percentiles; par exemple, un score Z de 3 correspond aux 99,865e percentiles, tandis qu'un score Z de 4 correspond aux 99,997e percentiles (Mawad et al., 2013).

En revanche, comme dit précédemment, lors de la mise au point de valeurs de références pour l'EECP, il est essentiel de prédire la moyenne des différents paramètres cardiorespiratoires (variable dépendante) à l'aide de différentes variables indépendantes de façon à comparer un enfant avec les autres du même gabarit et de le situer par rapport au résultat moyen attendu (Nevill et al., 1998). De plus, il se pourrait que l'écart entre la variance et la moyenne ne soit pas constante à mesure que l'enfant vieillit et grandit. La prédiction de l'écart-type est donc essentielle de façon à ce que le score Z obtenu soit représentatif de la distribution réelle des paramètres ajustés (Mawad et al., 2013). Bref, il faut également prendre en compte l'hétéroscédasticité.

#### *1.3.4.3 Hétéroscédasticité*

Il y a présence d'hétéroscédasticité lorsque la variance d'une variable, surveillée sur une période donnée, n'est pas constante (Vincent & Weir, 1999). Un diagramme de dispersion de ces variables crée souvent une forme de cône, car la variabilité de la variable dépendante s'élargit ou se rétrécit à mesure que la valeur de la variable indépendante augmente (Vincent & Weir, 1999).

L'hétéroscédasticité devrait être évaluée, et quand elle est présente, un modèle tenant compte de cette dernière doit être utilisé (Mawad et al., 2013). Tiré de l'article de Mawad et al. (2013), la Figure 3 expose le phénomène d'hétéroscédasticité. Évaluant le diamètre du sinus de Valsalva selon la surface corporelle, seul le modèle de droite (Panel B) prend en considération l'hétéroscédasticité. Il est facile d'apprécier que la distance entre le score  $Z=2$  et  $Z=-2$  augmente avec la surface corporelle (représentée par les lignes bleues).

Tel que mentionné par Mawad et al. (2013), une gestion adéquate de l'hétéroscédasticité ne devrait pas entraîner d'hétéroscédasticité résiduelle significative, ce qui devrait également être vérifié de manière approfondie. Bien qu'il n'existe aucun consensus sur la manière de détecter l'hétéroscédasticité résiduelle, la présence d'une pente statistiquement significative entre les valeurs résiduelles

absolues, la variable dépendante et un test statistique visant à détecter l'hétéroscédasticité (test de White ou test de Breusch-Pagan) offrant une faible valeur de  $p$  indiquent que l'hétéroscédasticité résiduelle est probablement présente (Mawad et al., 2013). L'hétéroscédasticité résiduelle pourrait conduire à une variance sous-estimée ou surestimée pour certaines strates de la population, ce qui pourrait à son tour biaiser les valeurs de référence ou les scores  $Z$  (Mawad et al., 2013).

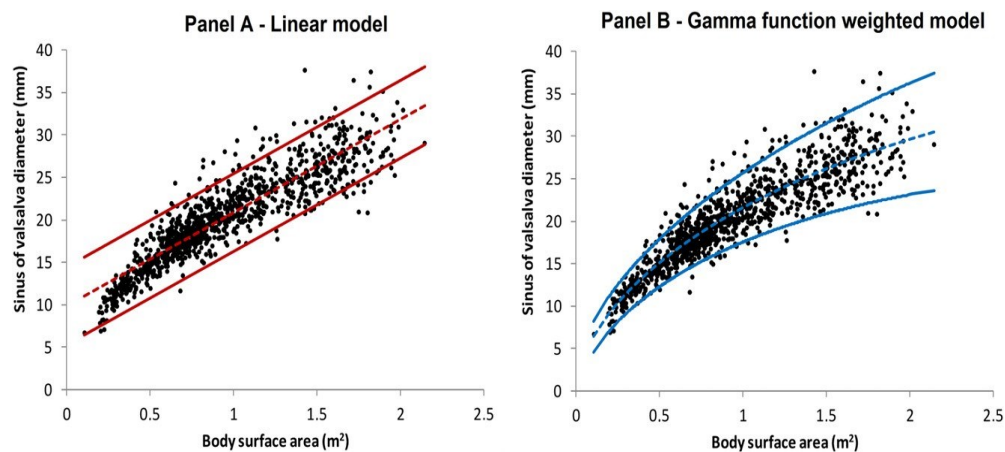


Figure 3. Diamètre du sinus de Valsalva (axe des ordonnées) selon la surface corporelle (axe des abscisses). Modèle linéaire qui ne prend pas en compte l'hétéroscédasticité (Panel A) et modèle curvilinéaire qui prend en compte l'hétéroscédasticité (Panel B) (Mawad et al., 2013)

#### 1.3.4.4 Distribution normale

Lorsque les scores  $Z$  sont calculés ou lorsque l'écart-type est utilisé pour estimer les percentiles, les valeurs résiduelles doivent être distribuées normalement. Si un échantillon obéit à la loi normale, 50% des individus se trouveront en-dessous de la moyenne ( $Z=0$ ) et 50% seront également au-dessus de cette dernière (Vincent & Weir, 1999). De plus, 68% des individus se trouveront entre un score  $Z > -1$  et  $< 1$  (Vincent & Weir, 1999).

Pour mieux détecter les écarts par rapport à la distribution normale, il a été suggéré auparavant de diviser les valeurs résiduelles en au moins trois groupes égaux selon la variable indépendante (Royston, 1991). La répartition de chacun de ces groupes devrait ensuite être évaluée. Tout écart par rapport à la distribution normale dans une strate de la population étudiée pourrait entraîner des valeurs de référence

biaisées (Mawad et al., 2013). De plus, lorsque les scores  $Z$  sont calculés, chaque strate doit adopter une distribution normale avec une moyenne de 0 et un écart-type de 1 (Mawad et al., 2013).

#### *1.3.4.5 Méthodes de modélisation*

La méthode non paramétrique fait référence à un type de statistique qui n'exige pas que la population analysée satisfasse à certaines hypothèses ou paramètres (Vincent & Weir, 1999). Par exemple, une distribution normale des différents paramètres cardiorespiratoires (variable dépendante) n'est pas nécessaire pour l'utilisation de méthodes non paramétriques. Elles sont donc moins sujettes au biais (Mawad et al., 2013). En revanche, nous supposons que certains ou plusieurs paramètres cardiorespiratoires (variables dépendantes) évoluent à mesure que les dimensions corporelles (variables indépendantes) de l'enfant changent. De ce fait, pour bien prédire et classer la réponse d'un paramètre cardiorespiratoire en utilisant des méthodes non paramétriques, il serait nécessaire de calculer des percentiles pour plusieurs strates de croissance de la population étudiée (Mawad et al., 2013). De plus, chaque strate doit inclure un nombre suffisant de sujets pour estimer des percentiles fiables (Solberg, 2004) et un grand nombre de strates serait nécessaire pour générer des courbes percentiles précises du début à la fin de l'adolescence (Mawad et al., 2013). Avec des échantillons relativement petits, les méthodes paramétriques semblent être une option plus intéressante pour obtenir une puissance suffisante statistique.

La normalisation paramétrique possède deux paramètres : la moyenne et l'écart-type (Vincent & Weir, 1999). Dans la majorité des cas, cette dernière est basée sur la loi de la normale (Vincent & Weir, 1999). Donc, une distribution normale des résidus des paramètres cardiorespiratoires (variables dépendantes) est essentielle pour estimer les percentiles (Gasser et al., 1986).

La variable dépendante est modélisée mathématiquement sur la ou les variables indépendantes, et les résultats de cette régression offrent une moyenne

prédite de la variable dépendante en fonction de la variable indépendante (Mawad et al., 2013). Plusieurs modèles de régression existent tels le modèle linéaire ( $y=ax+b$ ), le modèle allométrique ( $y=x^a$ ) et le modèle polynomial de second degré ( $y=ax^2+bx+c$ ). Il existe aussi un modèle qui utilise plus d'une variable indépendante pour prédire la variable dépendante : le modèle multivarié ( $y=ax_1+bx_2 + cx_3... + d$ ).

#### *1.3.4.6 Proportion de la réponse anormale*

Quel que soit le modèle de régression utilisé pour estimer les valeurs de référence avec des méthodes paramétriques sur la base de la distribution normale, il faut toujours s'assurer que la proportion d'individus ne se situant pas dans la plage de référence ne s'écarte pas de la théorie de la distribution normale (Mawad et al., 2013). Par exemple, dans une population normale, 2,28 % de la population aura un score  $Z > 2,0$ . Une différence significative entre les proportions prédites et observées (c'est-à-dire un score  $Z > 2$  sur plus de 2,28 % des sujets) dans n'importe quelle strate de la population étudiée est un fort indicateur qu'un biais est présent (Mawad et al., 2013).

Une distinction importante existe entre la réponse anormale statistique d'un paramètre cardiorespiratoire (score  $Z < -2$  ou  $> 2$ ) et la réponse anormale réelle de celui-ci (Jacobson & Truax, 1991). Il ne suffit pas que le score  $Z$  sorte de la normalité statistique pour considérer qu'il s'agit d'une réponse anormale. Ce réel seuil de la normalité sera érigé, dans notre cas, en vérifiant à partir de quelle valeur de score  $Z$  les incidents cliniques seront plus récurrents (Jacobson & Truax, 1991). Pour certains paramètres, il se peut que la réponse anormale soit davantage autour d'un score  $Z < -4$  et que, pour un autre paramètre, cette dernière soit à partir d'un score  $Z < -1$ .

#### *1.3.4.7 Pourcentage de la prédite*

Présentement, dans la littérature scientifique des épreuves d'effort cardiopulmonaire chez l'enfant, certains auteurs (ATS/ACCP, 2003; Ingle, 2008) semblent utiliser un résultat inférieur à 80% de la moyenne prédite d'un paramètre cardiorespiratoire comme seuil de la normalité. En d'autres mots, si un patient obtient une valeur inférieure à 80 % de la prédite selon sa masse corporelle et/ou sa taille

pour un paramètre cardiorespiratoire (par exemple, 78 % de la  $VO_{2pic}$  prédite), la réponse à ce dernier était considérée comme anormale. Cette méthode semble être empruntée à la littérature en spirométrie forcée (Miller et al., 2011), mais sa validité dans la catégorisation de la réponse normale de la capacité cardiorespiratoire ne semble pas avoir été abordée dans la littérature scientifique.

La faiblesse de cette stratégie est que personne n'a démontré chez l'enfant qu'un résultat inférieur à 80% de la prédite représente le seuil de normalité de la capacité cardiorespiratoire et qu'il se pourrait que la proportion d'individus possédant une valeur inférieure à la limite de 80% de la prédite varie selon la croissance. Bref, cette méthode n'offre pas une modélisation de la variance, option qui pourrait s'avérer essentielle en présence d'hétéroscédasticité.

### 1.3.5 Modélisation indépendante des dimensions corporelles

La capacité cardiorespiratoire est un principe pouvant être affecté par plusieurs facteurs, tels l'âge, la taille, la masse corporelle et la masse maigre (Bongers et al., 2012b; Goran et al., 2000; Nevill, 1994; Welsman et al., 1996). Réussir à prédire cette dernière à l'aide d'une équation simple (par exemple, un modèle linéaire utilisant la masse corporelle comme variable indépendante) représente un défi de taille qui s'avère, selon nos analyses préliminaires, visiblement impossible.

Tel que revu par Blais et al. (2015), depuis des années, l'indexation sur la masse corporelle ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ ) est une méthode utilisée pour obtenir des mesures de la capacité cardiorespiratoire qui sont indépendantes de la croissance et de la maturation chez l'enfant. En approfondissant davantage, il semblerait que ce principe a vu le jour et a commencé à être appliqué chez cette population dans les années 1960 (Rowell et al., 1965; Simonson, 1963).

À première vue, cette pratique peut sembler attrayante, la masse corporelle reflétant la différence de certaines variables telles la masse musculaire, la taille du cœur et la production de chaleur corporelle (Nevill, 1997). Par contre, il fut suggéré que la masse corporelle n'arrive pas à elle seule à éliminer l'effet de la croissance sur

la mesure de la capacité cardiorespiratoire mesurée (Albrecht et al., 1993). L'indexation de la capacité cardiorespiratoire sur la masse corporelle est alors sujette à des biais (Blais et al., 2015; Hansen et al., 1984; Jones et al., 1989; Nes et al., 2013b; Welsman et al., 1996). Cette affirmation va de pair avec quelques résultats préliminaires obtenus. En effet, lors d'analyses préliminaires, il y avait présence d'associations résiduelles si nous ne faisons qu'indexer sur la masse corporelle. L'ajustement était alors incomplet et ce même chez les non-obèses.

Cette approche peut pénaliser de manière disproportionnée les personnes plus lourdes puisque la  $\text{VO}_{2\text{pic}}$  par kilogramme ( $\text{mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) est inversement proportionnelle à la masse corporelle (Nes et al., 2013b). En comparant les enfants et les adolescents obèses et de masse corporelle normale, Goran et al. (2000) n'ont rapporté aucune différence au niveau de la  $\text{VO}_{2\text{pic}}$  lorsqu'elle est exprimée par rapport à la masse maigre. Par conséquent, ils concluent que l'embonpoint en soi n'implique pas nécessairement une capacité réduite de consommation d'oxygène (Goran et al., 2000).

Dans l'étude de Nes et al. (Nes et al., 2013b), bien qu'ils aient identifié de légères différences au niveau de l'IMC et de la circonférence de taille entre les enfants avec une meilleure capacité cardiorespiratoires et ceux avec une capacité cardiorespiratoire plus faible, les auteurs soulèvent que ces différences ne seraient probablement pas très pertinentes sur le plan clinique. Ils affirment alors que ni l'IMC ni la circonférence de taille ne séparent adéquatement à eux seuls la masse grasseuse de la masse musculaire.

Rowland (1991) a écrit une note d'éditeur dans le *Pediatric Exercise Science (PES)* soulevant la complexité de normaliser la capacité cardiorespiratoire, surtout chez les enfants. Grossièrement, il stipulait dans cet article que chaque mesure (taille, masse corporelle, surface corporelle, etc.) détient un certain impact sur la capacité cardiorespiratoire, mais qu'aucune « mesure magique » ne permet d'obtenir une mesure indépendante de la croissance chez l'enfant. De ce fait, Rowland (1991)



supposait qu'aucune relation mathématique simple n'existait entre une mesure des dimensions corporelles et la capacité cardiorespiratoire.

Nevill et al. (2005), équipe de recherche renommée dans le domaine de la modélisation de phénomènes physiologiques, apportèrent l'idée que la modélisation de la capacité cardiorespiratoire ne nécessite pas un modèle linéaire ( $y=ax+b$ ), mais bien un modèle allométrique ( $y=x^a$ ). En effet, ces derniers soulèvent que ce type de modèle associé avec la masse corporelle permettrait d'obtenir une mesure de la capacité cardiorespiratoire indépendante des dimensions corporelles, la masse corporelle était approximativement proportionnelle à la capacité cardiorespiratoire (Åstrand et al., 2003). En revanche, ce type de modélisation est souvent critiqué entre autres à cause de son incapacité de s'adapter adéquatement lors de la présence de données aberrantes (Martin et al., 2005)

Bref, comme la conclusion d'une récente revue systématique sur les valeurs de référence des épreuves d'effort cardiopulmonaire chez les enfants, des valeurs de référence de haute qualité sont toujours nécessaires pour interpréter adéquatement la capacité cardiorespiratoire des enfants (Blais et al., 2015).

## **1.4 Interprétation des paramètres cardiorespiratoires**

L'interprétation des résultats des paramètres cardiorespiratoires nécessite de connaître premièrement la réponse attendue. Ce concept ayant été couvert lors de la précédente partie de ce document, cette présente section introduit des paramètres cardiorespiratoires qui ont, selon nous, le potentiel de faciliter la compréhension des mécanismes pathophysiologiques qui causent une intolérance à l'effort et, du même coup, le potentiel de faciliter le processus de décision clinique.

### **1.4.1 La consommation d'oxygène**

#### ***1.4.1.1 Définition et mise en contexte***

La consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) représente la différence entre le volume de gaz ( $O_2$ ) inspiré et le volume expiré par mesure de temps (ATS/ACCP, 2003).

Pendant un effort maximal, la demande en oxygène est telle qu'un individu atteindra sa consommation maximale d'oxygène. La capacité aérobie, la consommation maximale d'oxygène et la  $VO_2\text{max}$  font les trois références au même concept (Wasserman et al., 2005). Elles peuvent être définies comme la capacité maximale du système pulmonaire et cardiovasculaire de prendre et transporter de l'oxygène aux muscles sollicités lors de l'exercice et du muscle exercé d'extraire et d'utiliser l'oxygène du sang lors d'un exercice progressif jusqu'à l'effort maximal (Wasserman et al., 2005).

Selon l'équation de Fick (Fick, 1870), la  $VO_2\text{max}$  est le produit du débit cardiaque maximal (central) et de la différence maximale entre le contenu artériel et veineux en oxygène (périphérique). De plus, il est connu que, lorsque les composants de l'équation de Fick sont compromis (ex : incapacité d'augmenter son débit cardiaque en fonction de l'augmentation de la charge de travail), la  $VO_2\text{max}$  sera plus faible (ACSM & NASPEM, 2017).

Lors de l'interprétation de la capacité cardiorespiratoire de l'enfant, une attention particulière est émise au débit cardiaque, plus précisément au volume d'éjection systolique. En effet, le débit cardiaque reflète la livraison d'oxygène au muscle sollicité et est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (la quantité de sang qui sort du cœur à chaque contraction).

Il existe diverses maladies qui affectent la fonction myocardique et se traduira par une réduction du volume d'éjection systolique à l'effort, y compris les troubles qui créent une obstruction de débit, comme la sténose aortique, la sténose pulmonaire, et la tétralogie de Fallot; les troubles associés à une contractilité déficiente, telles la cardiomyopathie (ACSM & NASPEM, 2017; Bar-Or & Rowland, 2004).

Bref, une faible  $VO_2\text{max}$  pourrait sous-entendre une difficulté à augmenter le volume d'éjection systolique.

#### *1.4.1.2 VO<sub>2</sub>max vs VO<sub>2</sub>pic*

Plusieurs critères, dont un plateau de la consommation d'oxygène malgré l'augmentation de la charge de travail, sont nécessaires pour déterminer l'atteinte de la VO<sub>2</sub>max chez l'enfant (Armstrong et al., 1996) et l'adulte (Myers et al., 1989). Les critères d'atteintes de la VO<sub>2</sub>max, dont la définition du plateau, changent beaucoup d'un auteur à l'autre. À ce sujet, il a été observé que le plateau de la VO<sub>2</sub> n'est pas majoritairement atteint chez l'adulte en santé (Myers et al., 1989) et qu'il est rarement atteint (< 25%) chez l'enfant en santé (Armstrong et al., 1996; Åstrand, 1952; Rowland & Cunningham, 1992). De ce fait, la mesure de consommation d'oxygène la plus élevée (VO<sub>2</sub>pic) est souvent utilisée à la place de la VO<sub>2</sub>max pour définir la capacité aérobie.

Il est important de prendre en considération que la VO<sub>2</sub>pic tend à varier selon le protocole d'exercice utilisé. En effet, lorsque nous comparons les résultats entre les épreuves d'effort cardiopulmonaire effectuées sur tapis roulant et sur ergocycle, la VO<sub>2</sub>pic lors de tests sur tapis roulant a tendance à être de 5 à 15 % plus élevée chez l'adulte en santé (Hermansen & Saltin, 1969; Turley & Wilmore, 1997) et chez l'enfant en santé (Boileau et al., 1977; Turley & Wilmore, 1997). En général, cette plus faible valeur sur ergocycle comparativement au tapis roulant est attribuée en partie à la fatigue musculaire localisée (Loftin et al., 2004) et à une masse musculaire sollicitée plus faible (Miles et al., 1980).

#### *1.4.1.3 Modélisation*

Beaucoup d'auteurs se sont déjà concentrés sur la mise au point de valeurs de référence de la VO<sub>2</sub>pic chez l'enfant (Anderson, 1989; Armstrong et al., 1995; Cooper et al., 1984a; Dubowy et al., 2008; Flandrois et al., 1982; Mandadzhieva et al., 2005; Marinov et al., 2002; Marinov et al., 2007; McManus et al., 2004; Nes et al., 2013b; Rodrigues et al., 2006; Rosenthal & Bush, 2000; Ten Harkel et al., 2011; Washington et al., 1988; Welsman et al., 1996). De ces derniers, certains soulèvent, comme mentionné précédemment, que l'utilisation du pourcentage de la prédite n'est pas convenable pour bien interpréter la réponse des divers paramètres

cardiorespiratoires en raison du manque de précision d'une telle méthode (Dubowy et al., 2008; Marinov et al., 2002; Ten Harkel et al., 2011).

De plus, Loftin et al. (2016) ont dernièrement soulevé que, pour modéliser la  $VO_{2pic}$  chez l'enfant, il serait nécessaire d'inclure plus d'une mesure anthropométrique, telles la taille et la masse corporelle, de façon à éliminer adéquatement l'effet de la croissance quant à la classification de la réponse du paramètre cardiorespiratoire mesuré. Cela dit, aucun auteur dans la littérature scientifique n'a su respecter ces deux conditions (opter pour une autre stratégie que le pourcentage de la prédite et de modéliser avec plus d'une mesure anthropométrique) chez une population pédiatrique jusqu'à présent (Blais et al., 2015).

#### *1.4.1.4 Valeur pronostique*

La  $VO_{2pic}$  fut souvent étudiée pour sa valeur pronostique. Chez l'adulte, Mancini et al. (1991) ont su démontrer un taux de survie plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque lorsqu'ils avaient une  $VO_{2pic} > 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  comparativement à ceux possédant une  $VO_{2pic} \leq 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . De son côté, l'*International Society of Heart Lung Transplantation* recommande d'ajouter un patient sur la liste des transplantations cardiaques lorsque ce dernier a une  $VO_{2pic} \leq 14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  sans l'usage d'un  $\beta$ -bloquant ou une  $VO_{2pic} \leq 12 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  en présence de ce médicament (O'Neill et al., 2005). Une autre étude chez l'adulte (Diller et al., 2005) démontre une mauvaise tolérance à l'exercice chez les adultes avec cardiopathie congénitale. Ils ont également trouvé une corrélation entre la sévérité de l'incapacité à s'exercer et un risque accru d'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque et à la mort.

Des études utilisant le pourcentage de la prédite de la  $VO_{2pic}$  pour l'âge et le sexe (Aaronson & Mancini, 1995; O'Neill et al., 2005; Stelken et al., 1996) ont trouvé que les résultats chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque avec une  $VO_{2pic} < 50\%$  de la prédite obtenaient des résultats similaires aux études qui utilisaient une  $VO_{2pic}$  de  $14 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  comme seuil. De plus, il est suggéré que

l'utilisation de 50% de la  $VO_{2pic}$  prédite fournirait des informations pronostiques supplémentaires et pourrait éliminer l'influence potentielle de facteurs tels que l'âge, le sexe et la masse corporelle sur la précision prédictive du test (Stelken et al., 1996). Il semblerait alors que le 50% de la prédite est une option plus intéressante chez l'adulte. Par contre, il faut prendre en considération que, comme dit plus haut, l'utilisation du pourcentage de la prédite n'offre pas d'ajustement s'il y a de l'hétéroscédasticité et que la variance autour de la moyenne n'est pas constante.

Dans un de ses rapports, l'*American Heart Association* (Canter et al., 2007) soulève qu'aucune étude n'a encore utilisé des données d'EECP comme valeurs pronostiques pour les issus cliniques chez des enfants avec des cardiopathies congénitales. De ce fait, ils stipulent (Canter et al., 2007) qu'une  $VO_{2pic} < 50\%$  de la prédite selon l'âge et le sexe, valeur provenant d'études chez les adultes (Aaronson & Mancini, 1995; O'Neill et al., 2005; Stelken et al., 1996), pourrait potentiellement être un marqueur d'intolérance à l'effort important chez les patients pédiatriques atteints de cardiopathie congénitale ainsi qu'un indicateur à prendre en considération lors de la classification du patient pour une transplantation cardiaque chez des individus atteints d'insuffisance cardiaque. En effet, ayant détecté que le patient possède une  $VO_{2pic}$  faible, il sera possible d'interpréter d'autres paramètres cardiorespiratoires (ex. : pente  $V_e/VCO_2$ ) de façon à stratifier le risque de ce dernier (Guazzi et al., 2012; Takken et al., 2009).

En revanche, le niveau d'évidence de ce paramètre pour l'évaluation d'une transplantation cardiaque est présentement très faible chez les enfants, le 50% de la prédite étant issu d'un avis d'experts et extrapolé de l'adulte (Canter et al., 2007). C'est pour cette raison que ces auteurs stipulent que d'autres études examinant la relation entre la performance de l'exercice et la survie sont nécessaires avant que les données de l'EECP chez les enfants avec cardiopathie congénitale puissent être utilisées de la même manière que chez les adultes pour l'évaluation de l'éligibilité pour une transplantation cardiaque. Par contre, avec cette nouvelle conclusion, une question se doit d'être posée : est-ce que nous devons considérer des enfants

insuffisants cardiaques avec malformation de type univentriculaire (un seul ventricule fonctionnel) de la même façon que nous considérons les enfants avec une circulation biventriculaire (circulation normale avec deux ventricules)?

Lytrivi et al. (2013) ont davantage investigué ce seuil chez les enfants insuffisants cardiaques avec ventricule unique ou une circulation biventriculaire évalués pour une transplantation cardiaque. Ils voulaient vérifier si les personnes avec une  $VO_{2pic} < 50\%$  de la prédite pour l'âge et le sexe seraient plus à risque de décès ou de détérioration en comparaison avec les personnes avec une  $VO_{2pic} \geq 50\%$  de la prédite. Les issues cliniques étaient les suivantes : mort avant transplantation cardiaque, initiation du support circulatoire mécanique et transplantation cardiaque à l'état d'urgence le plus élevé.

Ces derniers (Lytrivi et al., 2013) ont découvert qu'une valeur de la  $VO_{2pic} < 50\%$  à la valeur prédite serait un indicateur important de détérioration ou de mortalité chez l'enfant insuffisant cardiaque avec circulation biventriculaire (risque relatif de 4,7), mais pas chez ceux qui avaient une malformation univentriculaire (risque relatif de 1,3,  $p=0.80$ ). Ce résultat chez les enfants avec un seul ventricule est expliqué par le fait que, même lorsque ces enfants vont bien cliniquement, leur pourcentage de la  $VO_{2pic}$  prédite est tout de même très bas (Paridon et al., 2008).

Un autre résultat important de l'étude de Lytrivi et al. (2013) est que de nombreux enfants avec une circulation biventriculaire qui possédait une  $VO_{2pic} \geq 50\%$  de la prédite ont également atteint l'issue primaire 1 à 2 ans après leur EECp. Bien que cette constatation puisse indiquer la sévérité globale de la maladie ou la progression rapide de l'insuffisance cardiaque chez les enfants référés pour une transplantation cardiaque, elle suggère également que la  $VO_{2pic} \geq 50\%$  de la prédite ne peut pas assurer à elle seule une survie sans greffe (Lytrivi et al., 2013). Ces mêmes auteurs soumettent alors l'hypothèse que deux seuils pour la  $VO_{2pic}$  seraient importants : premièrement, identifier les patients qui sont capables d'augmenter convenablement leur débit à l'effort pour les exclure de façon sécuritaire de la liste de

transplantation et, deuxièmement, pendant la prise de décision des patients pour les transplantations cardiaques, identifier les patients qui sont particulièrement à haut risque de mort ou de détérioration à court terme.

De ce fait, Lytrivi et al. (2013) appuie partiellement l'*American Heart Association* (Canter et al., 2007) en stipulant que la  $VO_{2pic} < 50\%$  de la prédite pourrait être considérée comme un des signaux d'alarme pour la classification prioritaire des enfants avec circulation biventriculaire souffrant d'insuffisance cardiaque pour une transplantation cardiaque. ils ajoutent que d'autres études sont nécessaires pour évaluer le rôle des EECF lors de l'évaluation de la transplantation cardiaque chez les enfants avec un seul ventricule (Lytrivi et al., 2013).

L'utilité pronostique de la  $VO_{2pic}$  fut récemment révérifiée par Chen et al. (2017), particulièrement chez les enfants avec une cardiomyopathie dilatée. Cette même étude soulève que les lignes directrices de l'*American Heart Association* (Canter et al., 2007) sont présentement extrapolées de chez la population adulte souffrant d'insuffisance cardiaque et sont basées sur un consensus d'opinions d'experts (niveau d'évidence très faible). De plus, Chen et al. (2017) soulèvent que la puissance pronostique de la  $VO_{2pic}$  est un sujet qui fut souvent couvert dans les dernières années chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque. Par contre, les différents auteurs utilisant des seuils et des valeurs différentes pour ces seuils, il existe une certaine confusion quant au seuil à utiliser. Il n'est donc pas surprenant que certains centres utilisent rarement des épreuves d'effort cardiopulmonaire lors des suivis ou lors de l'évaluation pour une transplantation cardiaque (Lytrivi et al., 2013).

Chen et al. (2017) ont noté une forte association entre la  $VO_{2pic}$  et la mortalité. Par contre, ils supposent qu'aucun seuil de prédite n'a pu être démontré. Bref, ils concluent qu'une meilleure stratification du risque pourrait être possible en évaluant à la fois la  $VO_{2pic}$ , mais aussi la détérioration de ce paramètre cardiorespiratoire à travers le temps (Chen et al., 2017).

Prenant en considération tous ces éléments, il serait maintenant intéressant de se baser sur ces concepts forts intéressants et de les appliquer avec des valeurs de référence où les formules prédictives des différents paramètres cardiorespiratoires sont indépendantes des dimensions corporelles, du sexe et de l'âge. Il faudrait aussi utiliser une méthode de classification de la normalité qui permet de différencier plus adéquatement une faible réponse de la capacité cardiorespiratoire (Blais et al., 2015). Donc, d'utiliser des scores Z qui prennent en considération l'évolution réelle de la variance autour de la moyenne au lieu d'utiliser le pourcentage d'une prédite.

#### 1.4.2 Fréquence cardiaque maximale

La plus importante fonction du système cardiovasculaire pendant l'exercice est de livrer l'oxygène aux muscles sollicités ainsi que d'évacuer le dioxyde de carbone métaboliquement produit par ces muscles (Wasserman et al., 2005). Comme dit précédemment, le débit cardiaque est un important déterminant de la  $VO_2$  étant le produit du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque (Fick, 1870). À l'image du débit cardiaque, la fréquence cardiaque augmente presque linéairement avec l'intensité de l'exercice et de la  $VO_2$  chez l'enfant jusqu'à une intensité approximative de 75 % de la  $VO_{2pic}$  pour, ensuite, augmenter de façon beaucoup moins importante jusqu'à l'effort maximal (Armstrong & Van Mechelen, 2008). De plus, à l'image de la  $VO_2$ , Forman et al. (2010) suggère dans un article de revue que la fréquence cardiaque maximale pendant une EECP sur un ergocycle tend à être de 5 % à 10 % plus basse comparativement à un même test effectué sur tapis roulant. Il est effectivement possible de voir que, pour une intensité d'effort similaire, la fréquence cardiaque tend à être plus basse sur ergocycle que sur tapis roulant chez les enfants et chez les adultes (Turley & Wilmore, 1997).

Depuis des années, malgré la présence de formule plus prometteuse (Nes et al., 2013a), Certains cliniciens continuent de prédire la fréquence cardiaque maximale en soustrayant 220 par l'âge de l'individu évalué ( $220 - \text{âge}$ ). Il semblerait alors que cette méthode doit sa popularité à sa facilité d'application.



Par contre, l'enquête de Robergs & Landwehr (2002) sur l'histoire de cette formule révèle qu'elle n'a pas été développée à partir de recherches originales, mais résulte d'une observation basée sur des données provenant d'environ 11 références constituées de recherches publiées ou de compilations scientifiques non publiées. Par conséquent, ils soulèvent que cette formule n'a aucun mérite scientifique pour une utilisation en physiologie de l'exercice et dans des domaines connexes, entre autres à cause de la variabilité interindividuelle de cette méthode (Robergs & Landwehr, 2002).

Malgré ces propos très rudes, certains auteurs ont tout de même voulu vérifier la validité de cette méthode chez l'adulte (Gulati et al., 2010; Nes et al., 2013a; Silva et al., 2007). Le consensus général est que cette méthode surestime la fréquence cardiaque maximale. De plus, il est suggéré dans un article de revue l'utilisation de cette dernière peut apporter des écarts-types allant jusqu'à 12 battements par minute (Forman et al., 2010). Il serait donc inexact de prédire la fréquence cardiaque maximale avec cette formule (Verschuren et al., 2011).

Chez une population pédiatrique, Mahon et al., (2010) ont voulu comparer la validité des deux formules suivantes pour prédire la fréquence cardiaque maximale : 1)  $220 - \text{âge}$  2)  $208 - 0.7 (\text{âge})$ . Ils concluent que, bien que la formule  $208 - 0.7 (\text{âge})$  prédit plus adéquatement la fréquence cardiaque, cette dernière offre tout de même une variabilité interindividuelle importante (Mahon et al., 2010). Une étude similaire fut effectuée chez un petit échantillon de garçons entre 10 et 16 ans (Machado & Denadai, 2011). Malgré le fait qu'il ne trouve aucune différence significative ( $p \geq 0.05$ ) entre la moyenne de formule de  $208 - 0.7 (\text{âge})$  et la fréquence maximale moyenne observée, ces derniers soulèvent que cet échantillon n'était pas suffisant pour généraliser ces résultats (Machado & Denadai, 2011). Le fait que l'échantillon soit petit et uniquement composé de garçons actifs et en santé vient effectivement affecter la validité externe de cette étude.

Par contre, cette même étude apporte une hypothèse intéressante en suggérant que la valeur de 200 battements par minute pourrait par elle-même devenir la moyenne prédite la plus adéquate de la fréquence cardiaque maximale chez l'enfant. Bref, malgré le travail des différents auteurs cités ci-dessus, le type de modélisation adéquat pour identifier la fréquence cardiaque chez l'enfant n'est pas encore déterminé.

#### 1.4.3 Pouls d'oxygène

Le pouls d'oxygène est un paramètre cardiorespiratoire qui est calculé en divisant la consommation d'oxygène ( $\text{VO}_2$ ) par la mesure simultanée de la fréquence cardiaque (FC). Cette mesure reflète la quantité d'oxygène utilisée par le muscle squelettique sollicité pendant un cycle cardiaque (systole et diastole) (Bongers et al., 2012b). En se basant sur l'équation de Fick (Fick, 1870), le pouls d'oxygène est égal au produit du volume d'éjection systolique du ventricule gauche (VES) et de la différence artérioveineuse en oxygène [ $\text{VO}_2/\text{FC} = \text{VES} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$ ]. Par conséquent, selon cette formule, ce dernier dépend de la capacité du transport d'oxygène dans le sang, de la capacité de diffusion pulmonaire ainsi que l'extraction d'oxygène et la capacité du muscle sollicité d'utiliser l'oxygène. Cela dit, Dallaire et al. (2017) posent l'hypothèse que ce paramètre offre une assez bonne représentation de l'évolution du volume d'éjection systolique pendant l'exercice, à condition que l'extraction d' $\text{O}_2$  soit maximisée pendant l'exercice.

Pendant un effort progressif, la contribution relative du VES pour le débit cardiaque est prédominante pendant la phase initiale et intermédiaire de l'exercice (Balady et al., 2010). En fait, le pouls d'oxygène se présente comme une hyperbole, une augmentation rapide pendant la phase initiale qui tend à se stabiliser vers la fin de l'exercice (ATS/ACCP, 2003; Balady et al., 2010). Cela dit, un aplanissement ou une diminution du pouls d'oxygène lors d'un effort progressif reflète très probablement un volume d'éjection systolique réduit du ventricule gauche ou une limitation périphérique de perfusion vasculaire (Balady et al., 2010). Ceci pourrait être

secondaire à une maladie cardiovasculaire ou de contraintes respiratoires (ATS/ACCP, 2003).

Ce paramètre cardiorespiratoire est davantage utilisé dans le milieu clinique pour effectuer un pronostic chez la personne atteinte d'insuffisance cardiaque (Lavie et al., 2004). Lavie et al. (2004) soulèvent que, chez l'adulte, une valeur inférieure à  $10 \text{ ml} \cdot \text{battement}^{-1}$  est associée à un mauvais pronostic et un risque de complications futures. Par contre, une telle valeur ne fut, à ma connaissance, jamais proposée chez l'enfant. De plus, il fut démontré que les dimensions corporelles ont un impact significatif sur le pouls d'oxygène. Le débit cardiaque d'un bébé est surtout dépendant de la fréquence cardiaque, le volume télédiastolique étant plus petit et la compliance cardiaque étant moins importante (ACSM & NASPEM, 2017). Plus l'individu grandit, plus le cœur prend de l'expansion et devient souple et compliant. La tendance vient donc se renverser, laissant beaucoup plus de place au volume d'éjection systolique pour expliquer la valeur du débit cardiaque (Rowland, 2005).

Cooper et al. (1984b) semblent être les premiers à s'être réellement interrogés sur la modélisation de ce paramètre cardiorespiratoire chez une population pédiatrique. Cependant, ils se concentraient davantage sur la pente de ce paramètre, la valeur au seuil ventilatoire et la valeur à 140 battements par minute (bpm). Ces derniers justifiaient le 140 bpm en affirmant que cette mesure représentait le point milieu d'un effort maximal progressif (50% de la phase d'exercice) pour les petits et grands enfants et qu'il s'agissait d'un rythme cardiaque étant atteint après la phase dynamique se trouvant au début de l'exercice, mais avant le seuil ventilatoire chez presque tous les sujets.

Cooper et al. (1984b) effectuaient une régression linéaire avec la masse corporelle, alors que cette méthode augmente le risque de biais de la mesure (Jones et al., 1989; Welsman et al., 1996). En effet, en utilisant ce modèle lors d'analyses préliminaires, nous observions que le pouls d'oxygène restait dépendant de la masse corporelle, ce que l'on essaie d'éviter lorsqu'une modélisation est réalisée. Nous

supposons qu'ignorer cet échec de produire des variables indépendantes de la masse corporelle peut confondre l'interprétation de l'influence des dimensions corporelles sur différents paramètres cardiorespiratoires, tel le pouls d'oxygène, pendant la croissance et la puberté (Armstrong et al., 1998; Welsman et al., 1996; Williams et al., 1992)

Plus récemment, Al-Hazzaa (2001) a voulu démontrer l'évolution de ce paramètre lors d'un protocole sur tapis roulant par paliers, mais ces derniers ont opté pour des modèles non paramétriques alors que leur population ( $n=137$ ) n'était malheureusement suffisante pour obtenir une bonne puissance statistique avec cette méthode (Solberg, 2004). Ils ont obtenu des résultats moyens gravitant de  $6,09 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$  à  $13,30 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$  selon la surface corporelle des participants (Al-Hazzaa, 2001). Bref, il semblerait qu'il soit encore nécessaire d'établir des valeurs de références chez l'enfant sain afin d'être en mesure de vérifier la valeur pronostique de ce paramètre cardiorespiratoire chez une population pédiatrique avec malformation congénitale dans le futur.

#### 1.4.4 Ventilation minute

La ventilation minute ( $V_e$ ) est le produit du volume courant et la fréquence respiratoire. Le volume courant (volume d'air circulant dans les poumons) augmente en diminuant le volume de réserve inspiratoire et, dans une moindre mesure, en diminuant le volume de réserve expiratoire (Henke et al., 1988).

Au-dessus du seuil ventilatoire, l'augmentation de la  $V_e$  provient en raison de l'accumulation de lactate et de la diminution du pH sanguin à partir de la glycolyse anaérobie (Faude et al., 2009; Guazzi et al., 2017). À la fin de l'exercice maximal, il y a une augmentation excessive de la  $V_e$ , appelée la compensation respiratoire, causée par l'acidose lactique induite par l'exercice (Meyer et al., 2004).

Plusieurs auteurs se sont concentrés sur la normalisation de la  $V_e$  chez l'adulte de même que chez l'enfant (Armstrong et al., 1997; Flandrois et al., 1982; Marinov et al., 2000; Mercier et al., 1991; Prioux et al., 1997; Rosenthal & Bush, 2000). Par

contre, chez la population pédiatrique, aucun de ces auteurs ne vérifiait les associations résiduelles, l'hétéroscédasticité, ni même la distribution des résultats (Blais et al., 2015).

La valeur pronostique de ce paramètre cardiorespiratoire ne proviendra pas exactement de ce dernier, mais bien de ses dérivés : la pente  $V_e/VCO_2$  et la pente d'efficacité de la consommation d'oxygène [traduit de l'anglais *Oxygen uptake efficiency slope (OUES)*].

#### *1.4.4.1 Pente entre la ventilation minute et la production de dioxyde de carbone*

La pente  $V_e/VCO_2$  indique le coefficient de régression représentant la relation linéaire entre  $V_e$  et  $VCO_2$  pendant une EECp (Wasserman et al., 2005). En effet, l'augmentation de la ventilation pendant l'exercice se produit principalement en réponse à la stimulation des chémorécepteurs centraux et périphériques par des niveaux accrus de  $CO_2$  dans le sang (ACSM & NASPEM, 2017). Alors, ce paramètre cardiorespiratoire représente principalement l'appariement de la ventilation et de la perfusion dans le système pulmonaire (Guazzi et al., 2012).

Dans la littérature scientifique, la pente  $V_e/VCO_2$  est, entre autres, utilisée pour déterminer un pronostic chez la personne atteinte d'insuffisance cardiaque. Ce paramètre se démarque d'ailleurs de la  $VO_{2pic}$  à cet effet chez l'adulte vieillissant (Tabet et al., 2003). Une pente  $V_e/VCO_2$  plus élevée serait reliée à une détérioration du système hémodynamique, une non-concordance importante entre la ventilation et la perfusion, une augmentation de l'activation des chimiorécepteurs et des barorécepteurs ainsi qu'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (Arena et al., 2007a).

Plusieurs auteurs (Chua et al., 1997; Guazzi et al., 2003; Guazzi et al., 2005; Ponikowski et al., 2001) utilisent une pente de 34 comme étant un des critères à prendre en considération avec également la valeur de la  $VO_{2pic} \leq 14 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pour déterminer un mauvais pronostic chez un adulte atteint d'insuffisance cardiaque à l'effort (Arena et al., 2007a). Depuis, la stratification clinique pour les patients

souffrant d'insuffisance cardiaque a changé. Elle offre désormais des classes qui indiquent la qualité de pronostique (mauvais ou bon pronostique) à l'aide d'une liste de paramètres cardiorespiratoires fondées sur des preuves scientifiques, tels la pente  $V_e/VCO_2$  et la  $VO_{2pic}$  (Guazzi et al., 2017). Ces classes, visant à optimiser la visualisation des données grâce à une approche codée par couleur, permettent d'apprécier davantage la gravité de l'insuffisance cardiaque et mettent l'emphasis sur l'importance de prendre en considération plus d'un paramètre cardiorespiratoire lors de l'évaluation du pronostique (Guazzi et al., 2016).

La valeur pronostique chez l'adulte prend en considération l'ensemble de l'effort; du début de l'EECP jusqu'à l'effort maximal. Cet intervalle de temps est d'ailleurs le plus fréquemment utilisé chez cette population (Myers et al., 2009), mais il n'existe pas de lignes directrices claires en ce qui concerne l'intervalle à préconiser chez l'enfant.

Vers la fin de l'effort, le quotient entre ces deux paramètres cardiorespiratoires perd de sa linéarité (compensation respiratoire), la valeur de  $V_e$  augmentant plus rapidement que celle de la  $VCO_2$  (Guazzi et al., 2017). Ceci est produit par l'augmentation de l'activité métabolique des cellules du muscle squelettique ainsi que par le tamponnage du lactate par le bicarbonate et la chute du pH sanguin à des intensités d'exercice plus élevées (ACSM & NASPEM, 2017).

Certains auteurs se sont déjà concentrés sur la modélisation de la pente  $V_e/VCO_2$  chez l'enfant (Armstrong & Welsman, 2001; Cooper et al., 1987; Giardini et al., 2011b; Mandadzhieva et al., 2005; Marinov et al., 2000; Nagano et al., 1998), mais diverses opinions font surface concernant sa valeur pronostique. En effet, Lytrivi et al. (2013) ont, de la même façon que l'adulte, découvert qu'une valeur de la pente de  $V_e/VCO_2 \geq 34$  pendant l'exercice était indépendamment associée à un risque de mortalité plus élevé chez l'enfant atteint d'insuffisance cardiaque (risque relatif 3,2;  $p=0,02$ ).

Par contre, Giardini et al. (2011a) concluent que la pente  $V_e/VCO_2$  n'apporte pas d'information supplémentaire à celle fournie par le  $VO_2$  pic chez des enfants avec une cardiomyopathie dilatée. Cette affirmation va de pair avec les récents travaux de Chen et al. (2017) qui indiquent que, malgré une moyenne de 34.9 (n=52 ; 27.9 – 39.4), une pente  $V_e/VCO_2$  plus élevée ne semble pas ajouter des informations supplémentaires à la  $VO_2$ pic quant à la détérioration ou la mortalité chez les enfants avec une cardiomyopathie dilatée.

Il fut suggéré par Giardini et al. (2011b) que la réponse ventilatoire pour une émission de  $CO_2$  donnée diminue progressivement de 10 à 17 ans. Cette diminution serait expliquée par des changements dans le contrôle central de la ventilation qui permettraient des valeurs plus élevées de pression partielle artérielle de  $CO_2$  pendant l'exercice chez les enfants plus âgés (Giardini et al., 2011b). Il serait donc intéressant de vérifier si la modélisation de ce paramètre offrirait une meilleure valeur pronostique.

#### 1.4.4.2 Pente d'efficacité de la consommation d'oxygène

La pente de l'efficacité de la consommation d'oxygène [traduit de l'anglais *Oxygen uptake efficiency slope (OUES)*] a été introduite dans le but de développer une mesure sous-maximale objective et indépendante de la capacité aérobie qui pourrait ajouter à la valeur pronostique de la  $VO_2$ pic (Baba et al., 1996). Le concept de la OUES est basé sur l'observation d'une relation curvilinéaire entre la  $V_e$  et la  $VO_2$  pendant un effort progressif. La transformation logarithmique de la  $V_e$  fait que cette relation devient linéaire (Arena et al., 2007b).

Théoriquement, étant donné sa linéarité, la OUES ne requiert pas un effort maximal (Baba et al., 1996). Ceci est particulièrement important lorsqu'un participant n'a pas la motivation ou est incapable de compléter l'EECP jusqu'à l'effort maximal. Cependant, cette affirmation reste tout de même controversée. Certains soulèvent que les résultats sous-maximaux et maximaux sont similaires chez les enfants en santé (Akkerman et al., 2010b; Marinov et al., 2007), obèses (Marinov & Kostianev, 2003)

et souffrant d'une cardiopathie congénitale (Bongers et al., 2011), alors que d'autres ont observé une différence entre ces deux intensités chez les enfants en santé (Baba et al., 1996), obèse (Drinkard et al., 2007) et souffrant de la fibrose kystique (Bongers et al., 2012a).

Au niveau du pronostic, la OUES offre une option intéressante pour les sujets adultes souffrant d'insuffisance cardiaque (Arena et al., 2007b). En effet, une valeur inférieure à 1400 serait un indicateur de risque plus élevé d'un événement cardiaque majeur chez ces individus (Arena et al., 2007b). Par contre, ce paramètre cardiorespiratoire serait moins efficace que la pente  $V_e/VCO_2$  (Arena et al., 2007b).

Certains auteurs se sont concentrés sur la modélisation de la OUES chez une population pédiatrique (Akkerman et al., 2010a; Baba et al., 1996; Marinov et al., 2000). Le plus récent des articles (Akkerman et al., 2010a) propose un modèle linéaire stratifié selon le sexe avec l'âge comme variable indépendante avec une moyenne de la OUES pour l'ensemble de la population d'enfants en santé ( $n=46$ ) de  $2200,5 \pm 693,6$ , avec des valeurs variant entre 1062,6 et 4120,5.

#### 1.4.5 Pente entre la consommation d'oxygène et la charge de travail

L'efficacité du métabolisme oxydatif à resynthétiser l'adénosine triphosphate (ATP), tel que demandé par les muscles sollicités lors de l'exercice, est représentée par la pente du  $VO_2$  en réponse à l'augmentation de la charge de travail ( $VO_2/WR$ ) (ATS/ACCP, 2003; Hansen et al., 1987). Des valeurs inférieures de la pente  $VO_2/WR$  sont observées lorsque le muscle squelettique sollicité est incapable d'extraire et d'utiliser la quantité d'oxygène requise par rapport à la charge de travail imposée (Wasserman et al., 2005). Bien qu'il puisse y avoir de multiples raisons qui expliquent cette valeur plus faible, elle est plus communément observée chez les patients avec une incapacité à augmenter leur débit cardiaque à l'effort (ATS/ACCP, 2003; Hansen et al., 1988; Hansen et al., 1987); une condition souvent observée dans les cardiopathies congénitales (Bongers et al., 2012b). D'ailleurs, ce paramètre possède une utilité pronostique chez les patients chez qui une ischémie myocardique,



une maladie restrictive pulmonaire, une maladie vasculaire pulmonaire ou de l'insuffisance cardiaque est soupçonnée (Guazzi et al., 2012; Wasserman et al., 2005).

Au niveau pratique, un résultat inférieur à  $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{W}^{-1}$  est suffisant pour augmenter la suspicion de mauvais pronostic (Guazzi et al., 2012; Hansen et al., 1987; Wasserman et al., 2005). Cependant, ce nombre est tiré d'une étude des années 80 (Hansen et al., 1987) qui fut effectuée chez des adultes. Groen et al. (2010) se sont récemment concentrés sur ce paramètre chez une population pédiatrique. Ils arrivent à la conclusion que ce paramètre tend à être plus élevé ( $p=0.09$ ) chez les enfants souffrants de cardiopathies congénitales ( $10.1 \pm 1.3$ ) par comparaison à des enfants sains ( $9.2 \pm 1.0$ ) et que ce paramètre serait peut-être plus sensible aux conditions caractérisées par une hypoperfusion locale que dans des conditions caractérisées par un débit cardiaque affecté (cardiopathies congénitales ou fibrose kystique) (Groen et al., 2010).

#### 1.4.6 Pente entre le pouls d'oxygène et la charge de travail ainsi que le pourcentage d'augmentation du pouls d'oxygène

Une meilleure capacité à utiliser de l'oxygène est généralement accompagnée par un pouls d'oxygène supérieur, c'est-à-dire à un plus grand volume d'oxygène utilisé par pulsation cardiaque (Wasserman et al., 2005). De plus, ceci est souvent suivi d'une meilleure capacité de travail musculaire, une meilleure endurance musculaire ou une meilleure capacité respiratoire cellulaire (Wahlund, 1948). Des données ont été présentées indiquant que la plus grande capacité de travail par pulsation correspond à un volume sanguin moyen et à une quantité totale d'hémoglobine supérieurs (Kjellberg et al., 1949a, 1949b). Par conséquent, selon la quantité totale d'hémoglobine, les athlètes ainsi que les femmes et les hommes sans entraînement physique particulier devraient, en moyenne, avoir la même capacité de travail, exprimé en charge de travail par rapport au pouls d'oxygène ( $\text{O}_2\text{p}/\text{WR}$ ) (Holmgren et al., 1960).

De Meester et al. (2014) se sont concentrés sur ce paramètre lors d'une recherche effectuée chez une population adulte qui portait sur l'évaluation de la capacité d'exercice. Ces derniers étudiaient l'augmentation du gradient de la valve pulmonaire pendant l'exercice et évaluaient l'impact de cette pression accrue sur le ventricule droit. Selon leurs résultats (De Meester et al., 2014), contrairement aux autres paramètres cardiorespiratoires à l'étude ( $\text{VO}_{2\text{pic}}$ , OUES et pente  $V_e/V\text{CO}_2$ ), il n'y avait pas de différence significative ( $p=0.525$ ) pour la pente  $\text{O}_2\text{p}/\text{WR}$  entre le groupe contrôle ( $y=0.039x + 6.72$ ) et le groupe expérimental composé de patients présentant une sténose isolée de la valve pulmonaire légère à modérée ( $y=0.040x + 5.61$ ). De plus, une récente revue de la littérature (Dallaire et al., 2017) pose l'hypothèse que, chez l'enfant, la pente  $\text{O}_2\text{p}/\text{WR}$  ainsi que le pourcentage d'augmentation du pouls d'oxygène pourraient aider à détecter une augmentation anormale du volume d'éjection systolique, mais soulève que la littérature scientifique par rapport à ces paramètres est très limitée chez cette population. Bref, à l'heure actuelle, au mieux de nos connaissances, il semblerait qu'il existe que très peu de valeurs de références dans la littérature scientifique concernant ces paramètres cardiorespiratoires qui commencent à être investigués, mais qui possèdent un potentiel important.

#### 1.4.7 Fréquence cardiaque de récupération

Ce paramètre cardiorespiratoire démontre la différence entre la fréquence cardiaque maximale à l'exercice et la fréquence cardiaque de récupération. Elle fournit un aperçu de la vitesse de réactivation parasympathique (Bongers et al., 2012b). Chez les adultes, une récupération de moins de 12 battements/minute une minute après l'EECP maximal augmenterait les risques de mortalités (Guazzi et al., 2012; Ishwaran et al., 2004), tandis que, pour deux minutes, une diminution moins importante que 22 battements/minute aurait les mêmes effets, augmentant le risque relatif de mortalité de 2,6 (Shetler et al., 2001).

Chez l'enfant, après une minute, il fut démontré que les participants possédant un IMC plus élevé et ceux avec une moins grande capacité cardiorespiratoire ont une

capacité de récupération de la fréquence cardiaque plus basse (Singh et al., 2008). En utilisant un modèle de régression linéaire multivarié utilisant uniquement des variables préexercice (âge, genre, IMC et fréquence cardiaque de repos), il était possible de prédire 39,4% de la variance de la fréquence cardiaque de récupération après une minute (Singh et al., 2008). Lorsque l'IMC était utilisé comme une variable catégorielle (et non une variable continue) dans le modèle multivarié, la fréquence cardiaque de récupération chez les enfants « avec risques d'être obèses » possédait un coefficient de corrélation de -2,6 comparativement aux enfants en santé ( $p=0.05$ ). Lorsqu'ils ont comparé des enfants obèses à des enfants sains, le coefficient était plutôt de -4,3 ( $p=0.004$ ) (Singh et al., 2008).

Il fut aussi démontré que, pour un même intervalle de temps, la fréquence cardiaque de récupération est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte (Baraldi et al., 1991). Lors de cette étude, tous les participants ont effectué une EECp pour déterminer leur  $VO_{2max}$  ainsi que leur seuil ventilatoire. Ils ont ensuite pris part à un protocole d'une minute à différentes charges de travail supérieures au seuil ventilatoire : 80 % du seuil ventilatoire, 50% de la différence entre le seuil ventilatoire et la  $VO_{2max}$ , 100% de la  $VO_{2max}$  et 125% de la  $VO_{2max}$ . Toutes les versions étaient précédées d'une phase d'échauffement de 3 à 5 minutes sans charge et suivies d'une phase de récupération de 10 minutes. Une fréquence cardiaque de référence ( $F_{cRef}$ ) était calculée en effectuant la moyenne des fréquences cardiaques lors des 30 dernières secondes de la phase d'échauffement et une fréquence cardiaque pic ( $F_{cP}$ ) était calculée en faisant la différence entre la fréquence cardiaque maximale ( $F_{cM}$ ) et la fréquence cardiaque préexercice ( $F_{cP}$ ) ( $F_{cP} = F_{cM} - F_{cP}$ ). Enfin, Baraldi et al. (1991) évaluait le temps de récupération requis pour atteindre une fréquence cardiaque de récupération ( $F_{cR}$ ), équivalent à 63,2% de la différence entre la  $F_{cP}$  et la  $F_{cRef}$  :

$$F_{cR} = \frac{63,2}{100} \times (F_{cP} - F_{cRef})$$

Après une minute d'effort sur ergocycle à différentes intensités, les enfants atteignaient leur FcR significativement plus rapidement ( $p < 0.001$ ) que les adultes pour toutes les charges de travail. Pour les différents protocoles, le temps pour atteindre la FcR pendant la phase post-exercice étaient respectivement de  $16 \pm 7$ ,  $20 \pm 4$ ,  $23 \pm 7$  et  $27 \pm 9$  secondes chez les enfants et de  $23 \pm 8$ ,  $55 \pm 16$ ,  $74 \pm 13$  et  $83 \pm 20$  secondes chez les adultes (Baraldi et al., 1991). Alors, ne pouvant pas comparer les adultes aux enfants, de nouvelles valeurs de référence pour ce paramètre cardiorespiratoire seraient nécessaires chez la population pédiatrique.

## **1.5 Problématiques, objectifs et hypothèses**

### **1.5.1 Problématiques**

Comme le soulève une revue systématique effectuée par des membres de notre équipe de recherche (Blais et al., 2015), plusieurs auteurs (Cooper et al., 1984a; Cooper & Weiler-Ravell, 1984; Nes et al., 2013b; Ten Harkel et al., 2011; Welsman et al., 1996) se sont concentrés sur la mise au point de valeurs de référence pour différents paramètres cardiorespiratoires chez l'enfant et l'adolescent au niveau de l'EECP, mais l'ensemble des modèles présentés comporte des lacunes. Étant parfois mineures et d'autres fois majeures, ces lacunes sont, selon ces mêmes auteurs, principalement attribuées à l'omission de prendre en considération la croissance physique et la puberté de l'enfant ainsi qu'un manque d'attention par rapport à la distribution des données autour de la moyenne (Blais et al., 2015). La conséquence de ces manques est que les présentes formules pour prédire les différents paramètres cardiorespiratoires n'offrent pas des mesures indépendantes de la croissance et de la maturation chez l'enfant (Blais et al., 2015).

Une modélisation adéquate des différents paramètres cardiorespiratoires permettrait d'augmenter la spécificité et la sensibilité des valeurs de référence de l'EECP, de façon à détecter plus facilement une faible réponse cardiorespiratoire à l'exercice (Blais et al., 2015). Ceci est particulièrement important dans l'évaluation des enfants et des adolescents atteints de cardiopathies congénitales pour lesquelles

une faible réponse cardiorespiratoire à l'exercice est un complément essentiel aux évaluations cliniques et d'imagerie (Blais et al., 2015).

### 1.5.2 Objectif

L'objectif du présent mémoire est de mettre au point des formules prédictives qui produiraient des paramètres cardiorespiratoires sous-maximaux et maximaux ajustés indépendants du sexe, de l'âge, de la taille corporelle, de la masse corporelle, de la puberté et de l'indice de masse corporelle (IMC).

### 1.5.3 Hypothèse

L'hypothèse de recherche pour ce projet est qu'une modélisation multivariée non linéaire qui considère l'hétéroscédasticité permettrait d'obtenir des valeurs de références indépendantes du sexe, de l'âge, de la taille corporelle, de la masse corporelle, de la puberté et de l'indice de masse corporelle (IMC).

## **2. MÉTHODES ET RÉSULTATS**

Le présent document étant un Mémoire par article, les méthodes et les résultats sont décrits dans l'article publié intitulé « New reference values for cardiopulmonary exercise testing in children ». La preuve d'acceptation de publication pour cet article dans la revue *Medicine & Science in Sports & Exercise* peut être trouvée à l'Annexe A (Blanchard et al., 2018).

## **New reference values for cardiopulmonary exercise testing in children**

Joel Blanchard<sup>1,3</sup>, BSc, Samuel Blais<sup>1</sup>, BSc, Philippe Chetaille<sup>2</sup>, MD, Michele Bisson<sup>2</sup>, PhD, François P. Counil<sup>1</sup>, MD PhD, Thelma H. Girard<sup>2</sup>, Jade Berbari<sup>1</sup>, BSc, Pierre Boulay<sup>3</sup>, PhD, and Frederic Dallaire<sup>1</sup>, MD PhD

**Affiliations :** <sup>1</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, and Sherbrooke University Hospital Research Center, Sherbrooke, Canada; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Mother-Child Sun Center, CHU of Quebec City, and Research Center of the Quebec City Hospital Center, Laval University, Quebec City, Canada; and <sup>3</sup>Faculty of Physical Activity Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada.

**Address correspondence to :** Frederic Dallaire, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, 3001, 12e Avenue Nord, J1H 5N4, [frederic.a.dallaire@usherbrooke.ca], 819-346-1110. Extension 70454

## **2.1 ABSTRACT**

### **Introduction**

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is an essential tool to assess cardiorespiratory fitness (CRF) in children. There is a paucity of adequate pediatric reference values that are independent of body size and pubertal stage. The purpose of this study is to provide Z score equations for several maximal and sub-maximal CRF parameters derived from a prospectively recruited sample of healthy children.

### **Methods**

In this cross-sectional multicenter study, we prospectively recruited 228 healthy children aged 12 to 17 years old in local schools. We performed a symptom-limited CPET progressive ramp protocol on an electronically-braked cycle ergometer. Eighteen CRF parameters were analysed. We tested several regression models to obtain prediction curves that minimized residual association with age, body size and pubertal stage. Both the predicted mean and the predicted standard deviation were modeled to account for heteroscedasticity.

### **Results**

We identified nonlinear association of CRF parameters with body size with significant heteroscedasticity. To normalize CRF parameters, the use of a single body size variable was not sufficient. We therefore used multivariable models with various combination of height, corrected body mass and age. Final prediction models yielded



adjusted CRF parameters that were independent of age, sex, body mass, height, body mass index and Tanner stages.

### **Conclusion**

We present Z score equations for several CRF parameters derived from a healthy pediatric population. These reference values provide updated predicted means and range of normality that are independent of sex and body size. Further testing is needed to assess if these reference values increase sensitivity and specificity to identify abnormal cardiorespiratory response in children with chronic diseases.

### **Key Words**

Exercise test - Normal values - Adolescent - Child

## 2.2 INTRODUCTION

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) assesses the ability of the respiratory and cardiovascular systems to respond to exercise. It is an important tool to evaluate the impact of chronic cardiac and pulmonary conditions on the integrity of the cardiorespiratory system (1-3). In children, aerobic capacity is strongly influenced by body size and pubertal stage (4). A typical healthy adolescent male would see his peak  $\text{VO}_2$  go from 1000 to 3000 ml/min during puberty and such variation is not completely accounted for even if  $\text{VO}_2$  is indexed for body mass (5). Removing the effect of body size on parameters measured during CPET is complex but essential to obtain body-size independent reference values in pediatrics (6).

Interpretation of cardiorespiratory fitness (CRF) requires knowledge of the normal response in healthy individuals so that abnormal response may be distinguished from physiological variations. Body-size independent reference values are obtained by careful adjustment of measurements for body size. This process helps to remove the physiologic effect of normal growth and thus improves the sensitivity and specificity of CRF parameters to detect the pathological effect of disease (7). We recently showed that high-quality pediatric contemporary CPET reference values with adequate adjustment for body size are still needed (5). We believe that a systematic approach to develop predictive equations would likely decrease the signal-to-noise ratio and therefore improve the predictive value of CPET. Moreover, assessments of slopes kinetics during exercise testing have shown great diagnostic and prognostic

potential in adults but reference values for these parameters are either scarce or inexistent for children (8-10).

The purpose of this study was to provide pediatric reference values for 12 submaximal and 6 maximal frequently used CRF parameters by using a standardized approach to normalization for body size and pubertal stage on a prospectively recruited sample of healthy children. We aimed to determine predictive formulas that would yield adjusted CRF parameters that are independent of sex, age, body size, puberty and body mass index (BMI).

## **2.3 METHODS**

### *Population and recruitment*

This is a cross-sectional multicenter study. Targeted participants were healthy children between 12 and 17 years of age. The recruitment took place in schools in the region of Sherbrooke and Quebec City (Canada). A representative of the study visited participating schools to contact potential participants. Parents of interested participants were contacted to provide informed consent. Inclusion criteria were: healthy children and adolescents between 12 and 17 years of age not involved in high level competitive sports. Our definition of a competitive athlete was that of the 36th Bethesda Conference (11): “participation in an elite team or individual sport that requires regular competition, systematic and generally intense training, and a focus on excellence and achievement”. If potential participants met this definition, they were not eligible. We did not include competitive athlete because they are expected to have

supra-normal CRF, especially for maximal parameters, which could skew our predicting equations. Children were excluded for the following reasons: smoking, medical conditions forbidding intense exercise, history of exercise discomfort awaiting medical investigation, BMI-for-age Z score adjusted for sex  $< -2.0$  or  $> 2.0$ , musculoskeletal, cardiovascular or pulmonary condition limiting exercise performance (e.g. muscular dystrophy, congenital heart disease, asthma, etc.), and current medication influencing CRF, including inhaled corticosteroids and beta agonists. The CPET were performed either at the Research Center of Sherbrooke University Hospital or the Research Center of Quebec City University Hospital. The institutional Ethics Boards approved and monitored this research project in both centers.

#### *Anthropometrics and physical examination*

Participants were examined and questioned by a pediatric cardiologist (F.D or P.C.) and were submitted to a resting ECG and a forced spirometry to rule out contraindications to CPET. We measured body mass, height, waist circumference and fat free mass (FFM). Waist circumference was measured with an anthropometric tape at the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage and was normalized for age and sex (12). FFM was estimated using a bioelectric impedance scale (TBF 543, Tanita, Tokyo, Japan or Inbody520, Biospace, USA). Body mass index was normalized for age and sex (13).

Questionnaire on habitual physical activities and puberty

A questionnaire administered by study personnel was used to determine the level of habitual physical activity. The questionnaire used was an adaptation of the "physical activities" and "sedentary activities" sections of the validated Canadian Community Health Survey (14). Briefly, the type, intensity and duration of activities performed in the last three months were surveyed. The intensity (METs) and time spent doing each activity was used to estimate the mean daily metabolic equivalence ( $\text{kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) as previously described (14). This mean daily metabolic equivalent allowed comparison of our sample with the general Canadian population. Pubertal stage was self-reported by asking participants to confidentially identify their level of pubertal development using pictograms of Tanner criteria (15).

Cardiopulmonary exercise testing

A symptom-limited CPET progressive ramp protocol was performed on two different electronically-braked cycle ergometer, depending on the center: the VIAsprint™ 150P bicycle (CareFusion, New Jersey, USA) and the Corival bicycle (Lode, Groningen, Netherlands). Participants were equipped either with a face mask (7450 Series Silicone V2™ Oro-Nasal, Hans Rudolph, Shawnee, USA) or a rubber silicone mouthpiece with saliva trap (Hans Rudolph, Shawnee, USA) connected to a Vmax Encore (Vmax Encore Metabolic Cart, Sensormedic, San Diego, CA) or a Ultima™ Cardio2 (MGC Diagnostics, St Paul, USA) metabolic Cart. The workload ramp was individualized to achieve maximum exertion within 8 to 12 minutes. This time target

was chosen based on recent recommendations as well as on reports showing that Peak  $\text{VO}_2$  is maximized at 10 minutes in ramp protocols (6, 16, 17). Selection of the workload ramp was based on predicted values for height (18). It was then tailored according to the participant's level of habitual physical activity as described by Paridon et al (10). Participants who did not achieve maximal exercise within 8 to 12 minutes were either excluded or asked to be retested at a later date. Participants were encouraged to keep a constant pedaling rate of 60 to 80 rpm. The test began with a 2-minute rest phase (seated on the cycle ergometer without pedaling) followed by a 3-minute warm-up of unloaded cycling. The exercise phase was followed by a 3-minute recovery period of slow pedaling (40 rpm) at 10% of the predicted maximal workload. The recovery period was initiated if any of the following events occurred: plateauing of the  $\text{VO}_2$  for  $> 30$  seconds, the participant asked to stop the test (for any reason), or inability to maintain constant pedaling above 50 rpm. Tests were interrupted if signs of cardiovascular distress were present (ventricular arrhythmias, falling blood pressure, dizziness, etc.). Participants were actively encouraged to exercise until voluntary exhaustion. Each test was supervised by a pediatric cardiologist and an experienced respiratory therapist (Sherbrooke) or kinesiologist (Quebec City).

We continuously monitored 12-lead electrocardiogram, oxygen saturation and breath-to-breath gas exchanges (flow,  $\text{O}_2$  uptake and  $\text{CO}_2$  production) (6). We selected CRF parameters that should be part of a routine CPET as per the latest recommendations (10). We also added CRF sub-maximal parameters that have shown potential value in

assessing cardiovascular response in children with congenital heart diseases (19) (see Table S1, Supplemental Digital Content (SDC) 1, which lists the CRF parameters that were evaluated and how they were calculated). The first ventilatory threshold (VT) was estimated using the ventilatory equivalence method and the V-Slope method (6).

To standardize the performance of CPET between centers, we provided testing sites with a detailed testing protocol. The protocol specified all steps of the performance of CPET, including strategies to set workload rate, level of encouragement to give to participants, criteria to stop the test, etc. In person meetings took place before the study to review the testing protocol. Study team members performed CPET in both sites less than 2 weeks apart to ensure uniformity in the protocols and measurements. Preliminary analyses were performed after 15 participants at the Quebec City Center to assess potential deviation from measurements already collected at the Sherbrooke site.

#### Modelization and Z scores

In preliminary analyses, we found an important interaction effect of sex on the association of body size and exercise capacity. Therefore, males and females were assessed separately and sex-specific models were developed. Prediction models and Z scores were computed using a systematic and standardized approach previously used by our group (20). The overall objective was to obtain normalized CRF parameters that are independent of body size and age (see section “modelization and Z score” in

text document, Supplemental Digital Content (SDC) 1, which presents the complete methodological approach to developing these prediction models).

Briefly, we first evaluated the relationship of the dependent variable (CRF parameter) with three independent variables: height, body mass, and age. We tested a first bivariate model with the independent variable that offered the best fit. For each model, we calculated the residuals of each observation (difference between the observed value and the value predicted by the model). To develop prediction models that are independent of body size, these residuals should no longer be associated with body size. When such associations were present, we tested if the inclusion of a second body size variable in the model diminished the residual association. During this process, we favored simpler models over more complex models to reduce the risk of over adjustment. These prediction models were then used to generate Z scores.

#### Assessment of the validity of Z scores

To assess if the newly computed Z scores were fully independent of body size, we plotted Z scores against age, body mass, height, BMI-for-age, waist circumference, pubertal stage, and FFM. When significant residual associations were found between body size variables and Z scores, we evaluated if modifications of the prediction models could reduce these associations. If so, the Z scores were recomputed and their validity was reassessed. Other tests were also performed to assess Z score validity (see section “assessment of the validity of Z score” in text document, SDC 1, which explains in detail how the validity of Z scores was assessed).



### Strategies to avoid bias related to fat mass

In preliminary analyses, we found a complex relationship between body mass and most CRF parameters, especially in children with increased fat mass. Similarly, we found that most CRF parameters had a strong correlation with FFM, but a weak correlation with fat mass. Because the estimation of FFM with the use of bioelectric impedance is not always available in centers performing CPET, we aimed to develop prediction equations that would not require the estimation of FFM (see section “Strategy to avoid bias caused by body mass” in text document, SDC 1, which presents the assessment of various models and correction strategies to account for the effect of body mass for individuals with increased fat mass). Prediction models were deemed adequate if there was no residual association with BMI-for-age after stratification for habitual physical activity.

### Statistical Analysis

We used SAS for Windows version 9.4 for all analyses (SAS Institute Inc, Cary, NC). Variables that could potentially influence CRF parameters were assessed by comparing the mean Z score between groups. These included subject characteristics and technical aspects such as the use of medication, and the center where the CPET were performed. Mean Z scores between groups were compared using Student’s t-test for two-group comparisons, and ANOVA for comparisons of >2 groups. The Wilcoxon-rank test was used for non-normally distributed variables. The chi-square test was used to compare the percentage of physically inactive children in our study

population versus the Canadian population. The t-statistic was used to estimate p values for residual association. Departure from a normal distribution was evaluated by the Shapiro–Wilk test. A p value  $<0.05$  was considered statistically significant. The Hochberg correction was done for multiple comparisons.

## **2.4 RESULTS**

A total of 411 potential participants showed an interest to participate in the study. Of them, 315 could be contacted and assessed for eligibility. Two hundred and forty-seven participants meeting inclusion criteria were invited to participate. Of them, four were excluded for a suspicion of chronic pulmonary disease on spirometry and 11 with a Z score  $> 2.0$  for BMI-for-age. Thus, a total of 232 tests were performed. Four participants were subsequently excluded: one for non-sustained ventricular arrhythmia during exercise testing, one because of an obvious submaximal test, and two for not reaching peak exercise within 8-12 minutes. A total of 228 participants were included in the final analysis. Table 1 shows participants characteristics. Psychostimulant medication was reported by 8.8% of participants. There was no significant difference in all CRF Z scores between participants taking psychostimulant medication and those not taking this medication (data not shown). Therefore, participants taking psychostimulant medication were not excluded. Similarly, there was no significant difference between the participants tested in Quebec City and those tested in Sherbrooke in all measured CRF parameters Z scores (data not shown).

### Preliminary analysis and modelization

For all CRF parameters except the  $O_2$ pulse/workload slope in boys, participant height was the most strongly associated independent variable. Second degree polynomial or linear models with height were most effective to reduce residual associations with body size. However, residual association with body mass was often still present and the addition of body mass in the models allowed further reduction of the residual association with body size, but also with pubertal stage. Some CRF parameters, such as  $VO_2$ /work slope and  $V_e/VCO_2$  slope had little or no association with body size or age. In these cases, simple models such as linear models were sufficient to eliminate all residual association with body size. For consistency, we also provide equations to calculate Z score even in cases of no association with body size.

### Effect of fat mass

In our preliminary analyses, the exclusion of body mass from prediction models did not allow adequate prediction for several CRF parameters. On the other hand, the inclusion of body mass introduced a bias and underestimated Z scores in overweight individuals for some parameters (data not shown). Various strategies were used to correct this bias. These include the use of predicted lean body mass by Foster et al. (21), the introduction of BMI-for-age or adjusted waist circumference in prediction models, and the use of a cut-off for body mass in overweight individuals (see section “Strategy to avoid bias caused by body mass” in text document, SDC 1, which describes the various strategies tested to account for fat mass). Overall, these methods

were equivalent to eliminate most of the residual association with BMI-for-age. We elected to use the latter in our final model, owing to its simplicity. We thus used a “corrected body mass” in place of body mass in all prediction models. The corrected body mass is obtained from the participant’s body mass from which the mass in excess of the 85th percentile limit of BMI-for-age is subtracted (see section “Strategy to avoid bias caused by body mass” in text document, SDC 1, which explains in more details the technique for calculating corrected body mass). This correction is only needed if the tested patient is overweight. For normal weight individuals, the actual uncorrected body mass can be used.

### Final models

Final estimates for prediction models are presented in Table 2 and Table 3 for males and females, respectively. These estimates are to be used in the following two equations to calculate the predicted values and the Z scores, respectively:

$$\text{Predicted value} = (a \times \text{height}^2) + (b \times \text{height}) + (c \times \text{corrected body mass}) + (d \times \text{Age}) + e$$

$$Z = \frac{\text{observed value} - [(a \times \text{height}^2) + (b \times \text{height}) + (c \times \text{corrected body mass}) + (d \times \text{age}) + e]}{(f \times \text{height}) + g}$$

In these equations, height is in cm, corrected body mass is in kg, and age is in years. To facilitate the interpretation and calculation of the predicted values and Z scores, we have developed an automated Excel sheet which calculates the Z score for each CRF parameter (see Excel file, SDC 2, which is a Z score calculator for cardiopulmonary exercise testing in children). This excel spreadsheet automatically computes the corrected body mass when needed.

*Evaluation of the validity of Z score equations*

Overall, we were successful at removing most of the effect of body size for all CRF parameters. Z scores had adequate normal distribution and little or no residual association with body size, age and pubertal stage. For example, Figure 1 demonstrates the absence of residual association for peak VO<sub>2</sub> Z scores with BMI-for-age, pubertal stage, age, age-adjusted waist circumference, height and body mass (see also the text document, Tables S2 and S3, and Figures S1 to S6, SDC 3, which presents detailed results for residual associations and departure from the normal distribution for all CRF parameters).

Because it has been suggested that FFM should be used to adjust for body size in overweight individual (22-25), we compared our models with models using FFM. Regardless of body mass (normal or overweight), there was no significant difference in the mean Z score for peak VO<sub>2</sub> when corrections were done using corrected body mass or FFM (see Figure S7, SDC 3, which compares mean peak VO<sub>2</sub> Z scores calculated from models using corrected body mass or fat-free-mass, stratified for normal weight or overweight participants). Similar results were found for other exercise parameters (not shown). Blant-Altman analysis of our models and models with FFM showed that they were highly correlated with small mean differences and little bias (see Figure S8, SDC 3, which illustrates the relationship and agreement between the Z score of the peak VO<sub>2</sub>, modeled with the FFM and modeled with height and corrected weight). After adjustment for the level of habitual physical activity, our model produced mean peak VO<sub>2</sub> Z scores similar in overweight subjects

and normal weight subjects (see Figure S9, SDC 3, which illustrates peak  $\text{VO}_2$  Z scores stratified by level of habitual physical activity for normal weight and overweight participants).

#### Effect of habitual physical activity

We observed a statistically significant association between the level of habitual physical activity and maximal CRF parameters, but not with submaximal CRF parameters. Figure 2 shows box-plots of Z scores for maximal (peak  $\text{O}_2$  pulse, peak  $\text{VO}_2$  and peak workload) and submaximal ( $\text{VO}_2$ /workload,  $\dot{V}_e/\text{VCO}_2$  slope and  $\dot{V}_e/\text{VCO}_2$  slope below VT) CRF parameters, according to the level of habitual physical activity.

To evaluate the possibility of a selection bias (more active individuals being more interested in participating in our study), we compared the level of habitual physical activity of our sample with those published by Statistic Canada in 2014 (similar questionnaire administered to 3 112 914 Canadian children) (14). The percentages of physically inactive females ( $<1.5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ ) were 32.8% and 34.9% for our study sample and for that of Statistics Canada, respectively ( $p=0.62$ ). The percentage of physically inactive males were 26.4% and 24.5% for our sample and for that of Statistics Canada, respectively ( $p=0.61$ ).

#### Comparison with other reference values

Figure 3 shows the Peak  $\text{VO}_2$  for boys and girls according to body mass and different methods. A residual association with weight (non-zero slope) can be observed for

indexed values (Panel A) and percentage of predicted values (Panel B), indicating an overestimation of predicted Peak  $\text{VO}_2$  in heavier participants. Such residual association is removed by the current predicting equations (Panel C). Similar results were observed for other CRF parameters (ex.: Peak  $\text{O}_2$ pulse) and other body size variables (ex.: height). These residual associations could lead to misclassification. For example, in our sample of healthy adolescents, >12% of participants taller than 170 cm feel below the limit of the 80% of predicted according to Cooper's equation (26). This potential overestimation of predicted values in taller individuals was corrected by our predicted values (<2% were classified below a Z score of -2, which is in line with 2nd percentile limit).

## 2.5 DISCUSSION

In this study, we present Z score equations for several submaximal and maximal CRF parameters, which are commonly used for the interpretation of a CPET. We identified nonlinear associations with body size and significant heteroscedasticity. We used a standardized approach to optimize regression modeling and produce Z scores with adequate data distribution and little residual association with body size. In most cases, the use of a single body size variable was not sufficient to normalize CRF parameters. We thus used multivariable models with various combinations of height, corrected body mass and age and we were able to produce adequate Z score equations that were independent of body size and pubertal stage.

In a recent systematic review, we showed that the number of CPET pediatric reference values was limited and, when available, the methods used for normalization were heterogeneous with inconsistent – and often incomplete – adjustment for body size (5). We pointed out that the assessment of potential biases (residual association, residual heteroscedasticity and departure from the normal distribution) had been inconsistent and insufficiently described. Furthermore, there were few studies reporting reference values for some submaximal and maximal CRF parameters that may have interesting prognostic significance, such as  $O_2$ pulse,  $VO_2$ /work slopes and the Oxygen uptake efficiency slope (OUES). This paucity of appropriate recent CPET reference values in children has for effect that some laboratories and metabolic cart software still rely on reference values proposed >30 years ago (4, 18, 27).

The relation between body size and CRF is complex and it is unlikely that a single body size measurement, like the body mass, can account for variation in CRF parameters (8, 28, 29). It has been advocated that FFM or lean body mass were better predictors of CRF than height, weight or body surface area alone. We have previously shown that using multivariable models including both weight and height was superior to predict the diameter of the aorta compared to models including only one body size measurement (30). Others have also advocated for the use of multivariable models to better predict CRF (31). In our previous review, we found that some authors did assess and compare multiple independent variables (32-35), but none proposed the use of a multivariable model incorporating more than one independent variable. A precise evaluation of body composition would likely be preferable to accurately



predict CRF. However, because such an evaluation is not practical in routine clinical settings and we believe that the multivariable models presented in this study strike the right balance between accurately predicting CRF while only using body size measurements that are easily acquired.

Historically, investigators and clinicians have used 80% of the predicted values as the limit of normality. This lower limit seemed to have been borrowed from literature in forced spirometry (36, 37) but its validity in categorizing normal CRF is lacking. We observed significant heteroscedasticity for some measured CRF parameters, meaning that the variance around the mean was not constant as children grew older and taller. We found few previous studies testing for the presence of heteroscedasticity in which the standard deviation was modeled to account for its variation with body size (5). If the non-constant variance is unaccounted for, one could expect a Z score that is not representative of the true distribution of the adjusted parameter. In our sample, the lower limit of normal ( $Z \text{ score} \leq 2.0$ ) corresponded to a percentage of predicted values that varied from 66% to 77%. Using our predicted mean, as much as 11% of our sample fell below the arbitrary level of 80% of predicted value. Hence, we believe that the routine practice of considering 80% of the predicted value as being an abnormally low CRF result is biased and should be abandoned. One should rather use Z score equations with adequate modeling of the standard deviation and consider results above the 98th percentile or below the 2nd percentile (roughly  $Z > 2.0$  and  $Z < -2.0$ ) as being abnormal.

Body mass includes fat mass and FFM, which have markedly different influence on CRF (38). Inclusion of body mass in prediction equations may thus introduce bias in overweight individuals and it has been suggested that FFM has a better correlation with CRF (31). In this study, we excluded obese children with BMI-for-age Z score > 2 but overweight children were included. When we included body mass in prediction models, we observed a residual negative association with BMI-for-age and waist circumference for some parameters, indicating a possible underestimation of predicted cardiorespiratory fitness with increasing BMI-for-age. This was also observed after controlling for habitual physical activity. We were successful in reducing these residual associations by correcting body mass for overweight subjects. This approach was simple and intuitive yet yielded results similar to other approaches, such as using predicted lean body mass, using measured FFM by bioelectrical impedance, or introducing other parameters in the model.

As expected, maximal CRF parameters were associated with the level of habitual physical activity. We expected such results since physical activity is known to increase CRF (39). For submaximal parameters, the level of habitual physical activity had very little effect with similar results in active and non-active children. Further studies are needed to determine if abnormal submaximal CRF parameters will be helpful in differentiating between healthy but sedentary children and children with impaired cardiovascular or respiratory response caused by chronic diseases.

This study has limitations. Our sample size is relatively small. This increases the possibility of bias due to sampling and selection. In our recent review, all prospective

studies on cycle ergometer included  $< 300$  pediatric healthy participants. For this study, we chose a ramp protocol on a cycle ergometer. We know that CRF parameters may be different according to the exercise protocol (10). For example, Peak  $\text{VO}_2$  has been shown to be 9 to 11% higher on treadmill compared to cycle ergometer (40). Consequently, the reference values proposed here may not apply to other exercise protocols. This was a multicenter study in which two metabolic carts were used by two separate teams, with a possibility of variation in the level of encouragement to participants. The test protocols were however strictly standardized and equipment was calibrated before each test. When CRF data was compared according to the center, we found no significant differences (not shown). Our population was mostly Caucasian. Considering the possible differences in cardiovascular responses to exercise according to ethnic background, our results should be validated in non-Caucasian populations.

## **2.6 CONCLUSION**

In this study, we present Z score equations for several CRF parameters derived from a healthy pediatric population. We believe that our careful adjustment for body size yielded Z scores that are independent of body size, pubertal, age and sex. Using weighted models to account for heteroscedasticity has also allowed us to define more precisely the non-constant range of normality with body size. These new and updated reference values should provide a more accurate lower normal limit. This may improve their value for the diagnosis, prognosis and risk-stratification of children

with chronic diseases. We are currently recruiting children with tetralogy of Fallot and with heart failure to confirm this hypothesis.

## **2.7 ACKNOWLEDGEMENT**

The authors would like to show their appreciation to the participants and the teachers involved in this study. We are grateful to Patrice Cotnoir for facilitating this study in his school. We thank the teachers and students of De Rochebelle, De la Montée and Mitchell-Montcalm secondary schools for their enthusiast participation. We are indebted to Mario Geoffroy for his expertise in exercise testing and respiratory physiology. We wish to acknowledge the Fondation des Étoiles for supporting this study. FD and The Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke are supported in part by the Fonds de Recherche du Québec – Santé. JB is supported by scholarships from the Faculty of Physical Activity Sciences and from the Centre d'Excellence de l'Université de Sherbrooke en recherche Mère-Enfant.

The authors have no conflict of interest to declare. The results of the study are presented clearly, honestly, without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation, and do not constitute endorsement by ACSM.

## 2.8 REFERENCES

1. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, et al. Prognostic Value of Exercise Variables in 335 Patients after the Fontan Operation: A 23- year Single- center Experience of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Congenital heart disease*. 2015;10(2):105-16.
2. Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in the management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med*. 2005;26 Suppl 1:S49-55.
3. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(13):1618-36.
4. Cooper D, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *Journal of Applied Physiology*. 1984;56(3):628-34.
5. Blais S, Berbari J, Counil FP, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(8):1553-64.
6. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005;37(7):52-131.
7. Colan SD. The why and how of Z scores. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(1):38-40.
8. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing 1–3. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129(2P2):S49-S55.
9. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *European Respiratory Journal*. 1999;14(6):1304-13.
10. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR, et al. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006;113(15):1905-20.
11. Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1318-21.

12. Katzmarzyk P. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18 y of age. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004;58(7):1011-5.
13. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food and nutrition bulletin*. 2004;25(1 suppl1):S15-S26.
14. Canada H. Canadian Community Health Survey Cycle 2.2, Nutrition (2004): Income-Related Household Food Security in Canada. Health Canada Ottawa, Ontario; 2007.
15. Tanner JM. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. Scientific B, editor. Oxford, England 1962.
16. Takken T, Bongers BC, van Brussel M, Haapala E, Hulzebos EH. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017(ja).
17. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *Journal of applied physiology*. 1983;55(5):1558-64.
18. Godfrey S, Davies C, Wozniak E, Barnes CA. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clinical science*. 1971;40(5):419-31.
19. Dallaire F, Wald RM, Marelli A. The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing for Decision Making in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiology*. 2017:1-9.
20. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ, et al. Reference Values for Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Imaging in Pediatric Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):e002167.
21. Foster BJ, Platt RW, Zemel BS. Development and validation of a predictive equation for lean body mass in children and adolescents. *Annals of human biology*. 2012;39(3):171-82.
22. Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Tracking physical fitness and physical activity from childhood to adolescence: the Muscatine study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000;32(7):1250-7.
23. Janz KF, Burns TL, Witt JD, Mahoney LT. Longitudinal analysis of scaling VO<sub>2</sub> for differences in body size during puberty: the Muscatine Study. *Medicine and science in sports and exercise*. 1998;30(9):1436-44.

24. Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, Gutiérrez Á, Sjöström M. Cardiovascular fitness in adolescents: The influence of sexual maturation status—The AVENA and EYHS studies. *American Journal of Human Biology*. 2007;19(6):801-8.
25. Maffeis C, Schena F, Zaffanello M, Zoccante L, Schutz Y, Pinelli L. Maximal aerobic power during running and cycling in obese and non- obese children. *Acta Paediatrica*. 1994;83(1):113-6.
26. Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas Exchange Response to Exercise in Children 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129(2P2):S47-S8.
27. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. *Pediatr Res*. 1984;18(9):845-51.
28. Jones N, Summers E, Killian K. Influence of age and stature on exercise capacity during incremental cycle ergometry in men and women. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1373-80.
29. Welsman JR, Armstrong N, Nevill AM, Winter EM, Kirby BJ. Scaling peak VO<sub>2</sub> for differences in body size. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1996;28(2):259-65.
30. Dallaire F, Bigras J-L, Prsa M, Dahdah N. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatric cardiology*. 2015;36(3):667-76.
31. Loftin M, Sothorn M, Abe T, Bonis M. Expression of VO<sub>2</sub>peak in Children and Youth, with Special Reference to Allometric Scaling. *Sports Medicine*. 2016;46(10):1451-60.
32. Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Coupling of ventilation and CO<sub>2</sub> production during exercise in children. *Pediatr Res*. 1987;21(6):568-72.
33. Gulmans V, De Meer K, Binkhorst R, Helders P, Saris W. Reference values for maximum work capacity in relation to body composition in healthy Dutch children. *European Respiratory Journal*. 1997;10(1):94-7.
34. Gursel Y, Sonel B, Gok H, Yalcin P. The peak oxygen uptake of healthy Turkish children with reference to age and sex: a pilot study. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2004;46(1):38-43.
35. Mandadzhieva S, Marinov B, Kostianev S, Turnovska T. Anthropometric and cardiopulmonary parameters in Bulgarian and Romany children: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2005;46(2):294-301.

36. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting Lung Function Data Using 80% Predicted and Fixed Thresholds Misclassifies More Than 20% of Patients. *Chest*. 2011;139(1):52-9.
37. Hansen JE. Lower Limit of Normal Is Better Than 70% or 80%. *CHEST*. 2011;139(1):6-8.
38. Goran M, Fields D, Hunter G, Herd S, Weinsier R. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *International journal of obesity*. 2000;24(7):841.
39. Payne VG, Morrow Jr JR. Exercise and VO2max in children: A meta-analysis. *Research quarterly for exercise and sport*. 1993;64(3):305-13.
40. Turley KR, Rogers DM, Harper KM, Kujawa KI, Wilmore JH. Maximal treadmill versus cycle ergometry testing in children: differences, reliability, and variability of responses. *Pediatric Exercise Science*. 1995;7(1):49-60.

## 2.9 APPENDICES

Supplemental Digital Content 1. Text document which presents the complete methodological approach to develop our prediction models and explains in detail the assessment of the validity of Z scores. It also presents details of the assessment of various models and correction strategies to account for the effect of body mass without introducing bias for individuals with increased fat mass, describes the various strategies tested to correct this bias, and explains in more details the technique for calculating corrected body mass. pdf

Supplemental Digital Content 2. Excel file Z score calculator for cardiopulmonary exercise testing in children. xlsx

Supplemental Digital Content 3. Text document which presents detailed results for the assessment of residual associations and departure from the normal distribution for all CRF parameters. pdf



## 2.10 FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Absence of residual associations with height, body mass, pubertal stage, age, waist circumference and body mass index with the peak  $\text{VO}_2$  Z score.

Figure 2. Mean Z score of maximal and submaximal CRF parameters stratified according to level of habitual physical activity. We found significant differences ( $p < 0.0001$ ) between the Z score of maximal CRF parameters (peak  $\text{O}_2$  pulse, peak  $\text{VO}_2$  and peak workload) and the level of habitual physical activity. We found no significant differences between the Z score of submaximal CRF parameters ( $\text{VO}_2/\text{workload}$ ,  $\text{V}_e/\text{VCO}_2$  slope and  $\text{V}_e/\text{VCO}_2$  slope below VT) and the level of habitual physical activity ( $p = 0.13$ ,  $p = 0.89$  and  $p = 0.16$ , respectively).

Figure 3. Peak  $\text{VO}_2$  for boys (blue) and girls (red) according to body mass. The peak  $\text{VO}_2$  is expressed as an uncorrected value indexed for body mass in Panel A, as a percentage of predicted values according to Cooper et al. in Panel B (4), and as a Z score according the equations proposed in this study in Panel C.

## 2.11 TABLES AND FIGURES

**Table 1. Participants' characteristics**

Characteristics	Values
Participants, no. (%)	
Sherbrooke	184 (80.7)
Quebec City	44 (19.3)
Male gender, no. (%)	112 (49.1)
Age, mean $\pm$ SD, yr	15.1 $\pm$ 1.6
Height, mean $\pm$ SD, cm	165.2 $\pm$ 8.5
Body mass, mean $\pm$ SD, kg	56.0 $\pm$ 10.8
FFM, mean $\pm$ SD, kg	45.7 $\pm$ (8.7)
BMI, mean $\pm$ SD, kg/m <sup>2</sup>	20.4 $\pm$ (3.0)
BMI Z score, mean $\pm$ SD	0.1 $\pm$ (0.9)
Waist circumference, mean $\pm$ SD, cm	73.6 $\pm$ (8.9)
Waist circumference Z score, mean $\pm$ SD	0.8 $\pm$ (1.3)
Self-reported ethnicity, no. (%)	
Caucasian	200 (87.7)
Others	28 (12.3)
Self-reported pubertal stage, no. (%)	
Tanner stage II	9 (3.9)
Tanner stage III	38 (16.7)
Tanner stage IV	116 (50.9)
Tanner stage V	65 (28.5)
Level of habitual physical activity mean $\pm$ SD kcal•kg <sup>-1</sup> •day <sup>-1</sup>	2.8 $\pm$ 2.1
Medication, no. (%)	
Oral contraceptive	27 (11.8)
Psychostimulants	20 (8.8)
Other	12 (5.3)

**Table 2. Models estimates for exercise parameters for males**

CRF Parameters	n	Predicted Mean					Predicted SD	
		a	B	c	d	e	f	g
Maximal parameters								
Peak VO <sub>2</sub>	109	-0.297	105.9	36.6	0	-8660	6.45	-717.1
Peak O <sub>2</sub> pulse	107	-0.00131	0.459	0.214	0	-37.48	0.0277	-2.67
Peak workload	109	0.0182	-5.324	2.824	4.170	378.9	0.220	-7.62
Peak V <sub>e</sub>	109	0.00228	-0.419	0.981	3.168	2.704	0.405	-52.54
Peak HR	107	-0.000532	0.313	-0.259	0	169.5	0.0966	-7.47
Peak RER	109	0	0.00142	-0.000976	0.0155	0.786	-0.000161	0.0935
Submaximal parameters								
OUES	109	-0.171	57.8	39.1	0	-4247	8.61	-1043
OUES slope below VT	107	0.0923	-30.4	32.7	0	3181	7.27	-783.6
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	107	0	-0.0407	0	0	35.1	-0.00559	4.48
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope below VT	107	-0.000918	0.319	-0.0466	-0.599	7.87	-0.0527	11.04
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> at VT	109	0.00128	-0.434	-0.0924	0	68.39	-0.0289	7.28
VO <sub>2</sub> at VT	107	-0.146	56.3	18.0	-48.3	-3898	3.11	-90.9
VO <sub>2</sub> /Work slope	109	0	-0.00871	0.0	0	12.4	0.0121	-0.995
Workload at VT	107	0.00386	-0.939	1.27	0	104.4	0.251	-9.28
O <sub>2</sub> p/Work slope	109	0	0	0	0	0.0383	0	0.00748
O <sub>2</sub> pulse increase (%)	107	0.0139	-4.03	-0.534	0	451.6	-0.599	137.7
HRR 1	89	0.0168	-4.91	-0.439	0	536.4	0.000430	12.68
HRR 2	86	0	0.627	-0.556	-0.679	80.17	0.0666	2.65

HR: Heart rate; HRR 1: Heart rate recovery at 1 minute; HRR2: Heart rate recovery at 2 minute; O<sub>2</sub>p: O<sub>2</sub>pulse; OUES: Oxygen uptake efficiency slope; RER: Respiratory exchange ratio; VT: Ventilatory threshold

**Table 3. Models estimates for exercise parameters for females**

CRF Parameters	n	Predicted Mean					Predicted SD	
		a	B	c	d	e	f	g
Maximal parameters								
Peak VO <sub>2</sub>	119	-0.244	86.80	14.70	0	-6424	2.12	-45.9
Peak O <sub>2</sub> pulse	116	-0.00019	0.075	0.1007	0	-1.83	-0.00320	2.17
Peak workload	119	-0.06025	20.57	0.741	0	-1622	0.284	-24.41
Peak V <sub>e</sub>	119	-0.00697	2.56	0.528	1.14	-202.86	0.0681	3.72
Peak HR	116	-0.0213	7.198	-0.193	-0.809	-391.1	-0.121	28.41
Peak RER	119	0	0.00122	-0.00195	0.0143	0.906	-0.00109	0.251
Submaximal parameters								
OUES	119	-0.251	91.4	13.8	0	-6768	4.48	-406.1
OUES slope below VT	118	-0.0333	12.8	15.9	0	35.6	5.13	-476.0
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	118	0.000191	-0.112	0.0697	0	37.9	-0.0103	5.37
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope below VT	118	-0.00558	1.83	0.0191	-2.901	-120.7	0.00481	1.98
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> at VT	118	-0.00548	1.81	-0.0232	0.0	-119.1	0.0181	-0.00423
VO <sub>2</sub> at VT	118	-0.00407	-2.14	15.9	-26.7	1282	0.454	215.3
VO <sub>2</sub> /Work slope	119	0.00145	-0.500	0.0152	0	52.17	-0.00247	1.58
Workload at VT	118	-0.0122	4.09	0.601	0	-276.7	0.0369	17.77
O <sub>2</sub> p/Work slope	119	0	-0.000232	0.0000108	0	0.0515	-0.00000512	0.0154
O <sub>2</sub> pulse increase (%)	116	-0.114	38.2	-0.290	-3.54	-3002	0.509	-47.4
HRR 1	100	0	0.225	-0.0470	-0.669	144.8	-0.289	60.02
HRR 2	98	0	0.397	-0.239	-0.624	110.8	-0.118	32.48

HR: Heart rate; HRR 1: Heart rate recovery at 1 minute; HRR2: Heart rate recovery at 2 minute; O<sub>2</sub>p: O<sub>2</sub>pulse; OUES: Oxygen uptake efficiency slope; RER: Respiratory exchange ratio; VT: Ventilatory threshold

Figure 1.

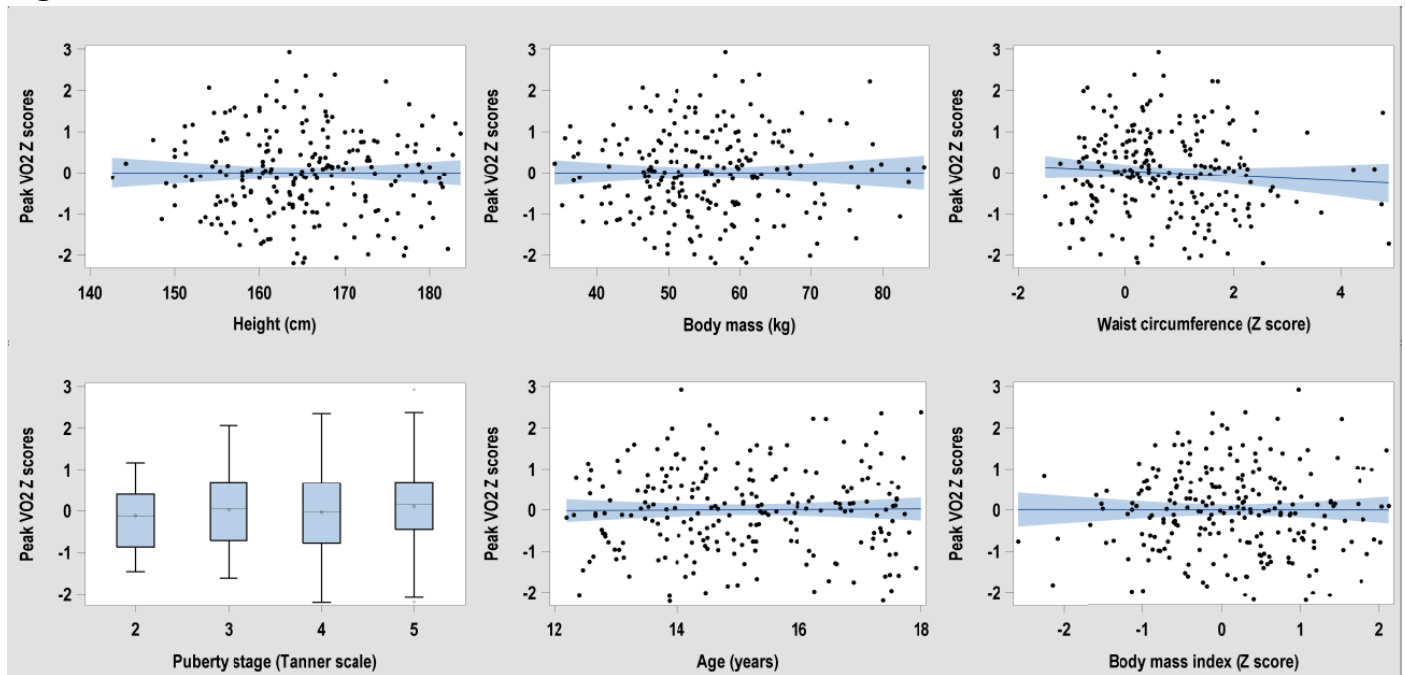


Figure 2.

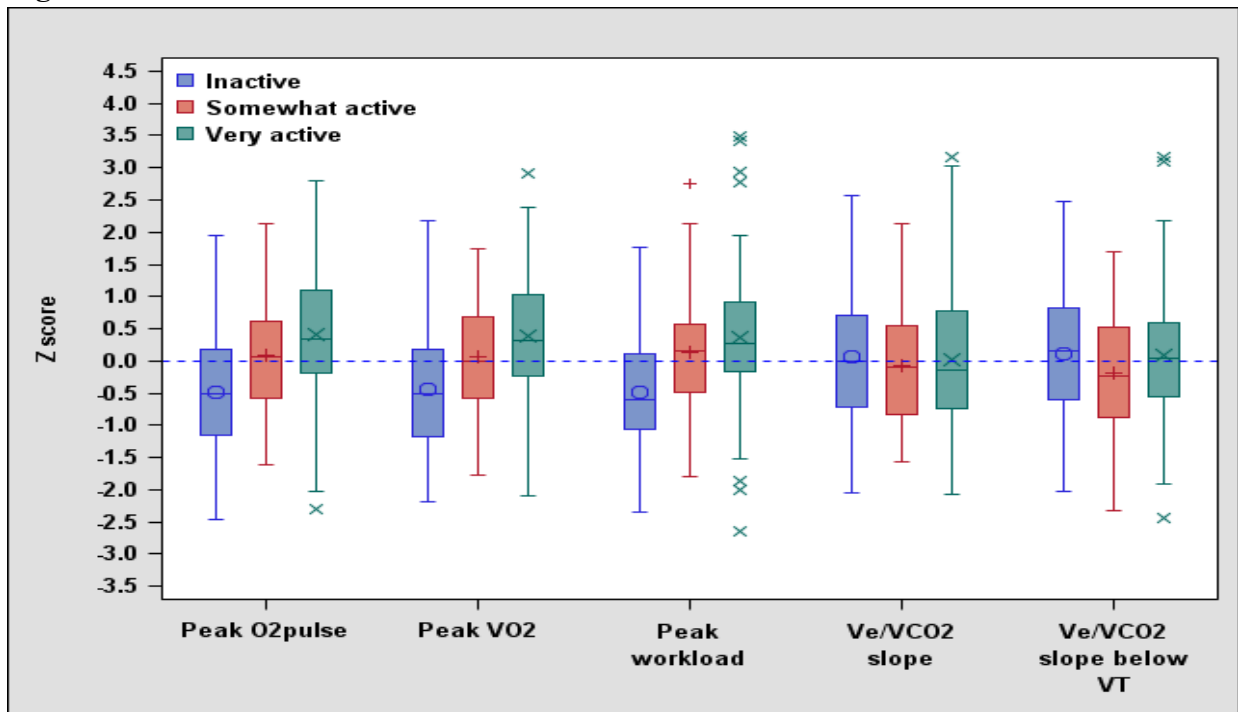
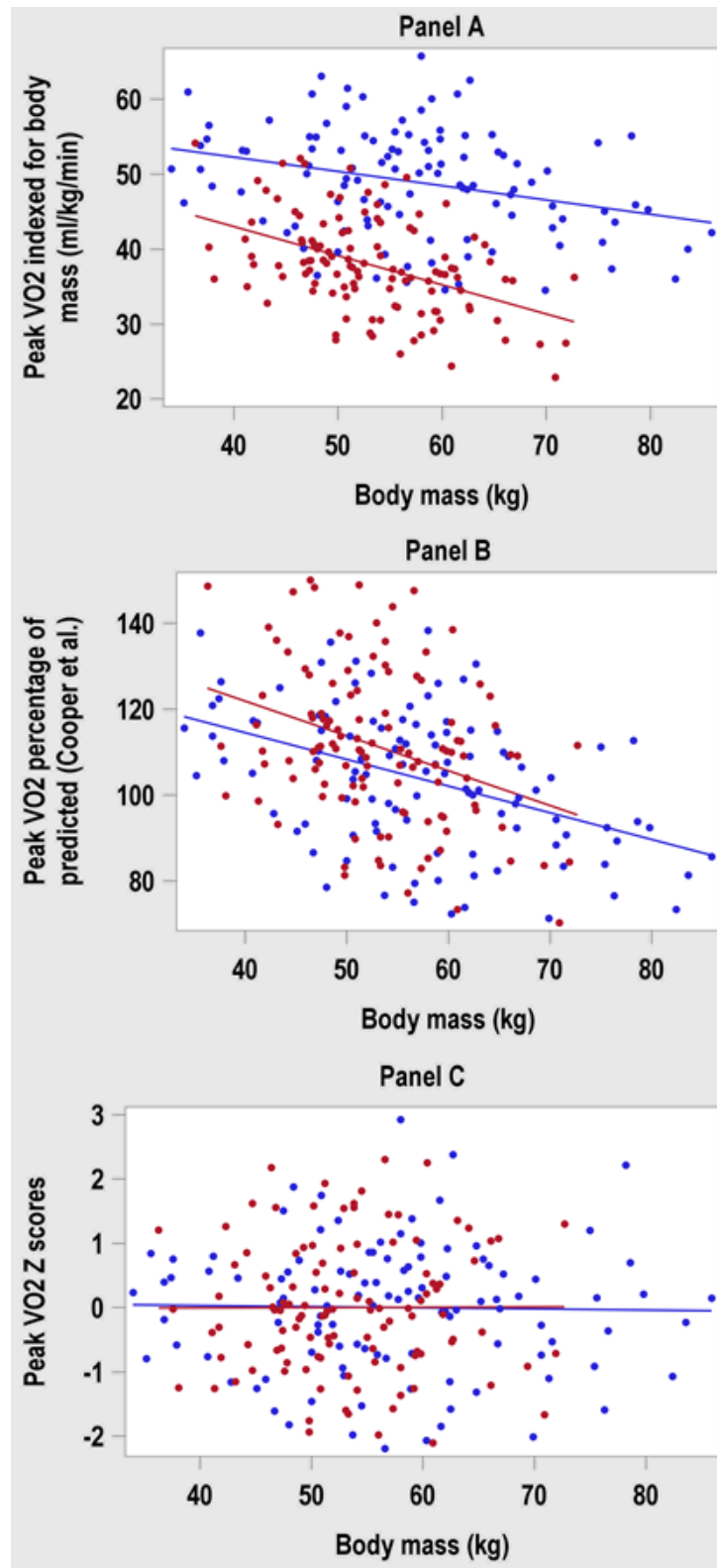


Figure 3



## 2.12 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 1

### Cardiorespiratory fitness parameters

**Table S1. Cardiorespiratory fitness maximal and submaximal parameters**

Parameter	Method
Peak $\text{VO}_2$ ( $\text{ml} \times \text{min}^{-1}$ )	Highest recorded value of the $\text{VO}_2$ averaged over 30 seconds during exercise
$\text{VO}_2$ at VT ( $\text{ml} \times \text{min}^{-1}$ )	Value of $\text{VO}_2$ averaged for 30 seconds at ventilatory threshold
Peak $\text{O}_2$ pulse ( $\text{ml} \times \text{beat}^{-1}$ )	$\text{VO}_2 \div \text{heart rate}$ , highest recorded value averaged over 30 seconds during exercise
Peak $\text{V}_e$ ( $\text{L} \times \text{min}^{-1}$ )	Highest recorded value averaged over 30 seconds during exercise
Peak respiratory exchange ratio	$\text{VCO}_2 \div \text{VO}_2$ , highest recorded value averaged over 30 seconds during exercise
Peak heart rate (bpm)	Highest recorded value during exercise
Peak workload (Watts)	Highest value at peak exercise
Workload at VT	Value of Workload at ventilatory anaerobic threshold
OUES	Slope of $\text{VO}_2$ over $\text{Log}_{10}\text{V}_e$ (for the entire exercise phase)
OUES below VT	Slope of $\text{VO}_2$ over $\text{Log}_{10}\text{V}_e$ (from the start of exercise to ventilatory threshold)
$\text{V}_e/\text{VCO}_2$ slope	Slope of $\text{V}_e$ over $\text{VCO}_2$ (for the entire exercise phase)
$\text{V}_e/\text{VCO}_2$ slope below VT	Slope of $\text{V}_e$ over $\text{VCO}_2$ (from the start of exercise to ventilatory threshold)
$\text{V}_e/\text{VCO}_2$ at VT	$\text{V}_e \div \text{VCO}_2$ (value averaged over 30 seconds at ventilator threshold)
$\text{O}_2$ pulse increase (%)	Increase of $\text{O}_2$ pulse during exercise compared to warm-up: $[(\text{Peak } \text{O}_2 \text{ pulse} - \text{O}_2 \text{ pulse average during warm-up}) / \text{O}_2 \text{ pulse average during warm-up}] \times 100$
$\text{O}_2$ pulse/workload slope ( $\text{ml} \times \text{bpm}^{-1} / \text{watts}$ )	Slope of $\text{O}_2$ pulse over workload (excluding the first 10% of exercise phase)
$\text{VO}_2$ /work slope	Slope of $\text{VO}_2$ over workload (excluding the first 10% of exercise phase)
HRR 1 min (bpm)	Heart rate after one minute of recovery
HRR 2 min (bpm)	Heart rate after two minutes of recovery

*HHR: Heart rate recovery; OUES : Oxygen uptake efficiency slope; VT : Ventilatory threshold*

### Modelization and Z scores

We used a forward stepwise inclusion approach. First, we evaluated the relationship of the dependent variable (CRF parameters) with three independent variables: height, body mass, and age. Four regression models were empirically tested to optimize the

goodness-of-fit between the dependent variable and the independent variable: linear ( $y=ax+b$ ), allometric ( $y=x^a$ ), second-order polynomial ( $y=ax^2+bx+c$ ), and third-order polynomial ( $y=ax^3+bx^2+cx+d$ ). For each model, we calculated the residuals of each observation (difference between the observed value and the value predicted by the model). These residuals were plotted against age, height, body mass, BMI-for-age, Tanner stages, FFM and age-adjusted waist circumference. We assessed residual associations visually (plots of residuals and independent variables) and by linear regression (t-statistic). We selected the independent variable and model that were most effective to reduce the association between the residuals and the independent variables.

In our preliminary analysis, we found that normalization for height most often yielded prediction models with the least residual association with other parameters. Height was therefore used as the initial independent normalizing variable. The second step aimed at correcting residual associations, when present. We selected a second independent variable (often body mass or age) to further reduce residual associations with body-size and maturation. During this process, we tried to favor simpler models over more complex ones to reduce the risk of over adjustment.

Selection of final models was based on several factors. We visually appreciated the goodness-of-fit by reviewing graphically the residual values over the independent variable. We then reviewed various fit diagnostic aids, including plots of residuals over predicted values, plots of residuals over tertiles on the independent variables, distribution of residuals and proportion less plots (all included in the REG procedure

of the SAS software). Mathematical transformation of the dependent variable was only considered if the distribution of the normalized CRF parameter suggested significant departure from the normal distribution. We did not attempt to improve the goodness-of-fit by way of mathematical transformation of the dependent variable.

Preliminary analysis showed that heteroscedasticity was often present (i.e. the variance of the residual values was not homogenous across the entire range of body size for most dependent variable studied). To provide an accurate normal range across body size and age, we thus had to model variation of the standard deviation (SD). To do so, we used an adaptation of the method previously published by Altman (1) that has been used successfully by our team in the past (2-4). We estimated the rate of increase of the SD by linear regression of the absolute value of the residual values against height. Because the residual values are assumed to be normally distributed, the absolute value of the residual values will adopt a half-normal distribution. The mean of a half-standard normal distribution being  $\sqrt{2/\pi}$ , we estimated the SD using the predicted mean of the absolute value of the residual values multiplied by  $\sqrt{\pi/2}$ .

From this process, we obtained a prediction model for the predicted mean of each exercise parameters, and a second prediction model for the predicted SD. Z scores were then calculated by dividing the difference of the observed measurement and the predicted mean by the predicted SD.

#### Assessment of the validity of Z Scores

To assess if the newly computed Z scores were independent of body size and maturation, we plotted Z scores against body mass, height, BMI-for-age, FFM, age-



adjusted waist circumference, puberty stages, level of physical activity and age. At this stage, potential outliers were sought. When potential outliers were identified, data entry and CPET graphs were reviewed and corrections were made if needed. Z scores need to have a normal distribution to validly estimate percentiles. We evaluated Z scores for departure from a normal distribution with an expected mean of 0 and a SD of 1 by visual assessment (distribution histograms, box plots, and normal probability plots) and by using the Shapiro–Wilk statistic. This was done in all participants, and for 3 subgroups corresponding to the lowest, middle and highest tertiles of height.

*Strategy to avoid bias caused by body mass*

In order to minimize the bias caused by body mass in participants with abnormal BMI-for-age, we used 4 different strategies.

It has been proposed that FFM should be used to predict CRF parameters. We thus first modeled CRF parameters with FFM obtained by a bioelectric impedance scale. Using the second-order polynomial model with FFM, we were able to reduce residual associations with most independent variables. This was considered as our gold standard since the predicting models were independent of BMI-for-age. We did similar analysis using predicted lean body mass estimated by the equation proposed by Foster et al. (5) and the results were very similar.

Similar to the approach by Foster et al., we tested the inclusion of BMI-for-age in our prediction models. This reduced residual associations with BMI but resulted in more complex models.

Finally, we used the “corrected body mass” instead of body mass for overweight individuals with BMI-for-age > 85th percentile. In this strategy, the participants body mass is included in the models but a cut-off is imposed when the participant’s BMI-for-age is >85th percentile. For example, if a participant has a BMI-for-age at the 50th percentile, their actual body mass is used. If a participant has a BMI-for-age > 85th percentile, then an estimation of the body mass at the limit of the 85th percentile BMI-for-age is calculated. For 14-year-old males, the 85th limit of BMI-for-age is 22. For a 14-years-old male with a height of 170 cm, a BMI-for-age of 22 corresponds to a body mass of 63.6 kg. This number is the corrected body mass that is used in the model instead of the participant’s actual higher body mass.

## References

1. Altman DG. Construction of age- related reference centiles using absolute residuals. *Statistics in medicine*. 1993;12(10):917-24.
2. Dallaire F, Bigras J-L, Prsa M, Dahdah N. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatric cardiology*. 2015;36(3):667-76.
3. Dallaire F, Slorach C, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, Bradley TJ, et al. Reference Values for Pulse Wave Doppler and Tissue Doppler Imaging in Pediatric Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):e002167.
4. Dallaire F, Slorach C, Bradley T, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, et al. Pediatric reference values and Z score equations for left ventricular systolic strain measured by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):786-93. e8.
5. Foster BJ, Platt RW, Zemel BS. Development and validation of a predictive equation for lean body mass in children and adolescents. *Annals of human biology*. 2012;39(3):171-82.

## 2.13 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 2

Z score calculator for cardiopulmonary exercise testing in children									
Last name :				Birth date :		1992-07-21		(yyyy-mm-dd)	
First name :				Medical chart number :					
Height :		155 cm		Date of test:		2007-07-21		(yyyy-mm-dd)	
Body mass :		55,0 kg		Age:		15,0 years			
BMI:		22,9 kg/m <sup>2</sup>		Sex		M (M or F)			
*BMI Z score :		1,1 (adjusted for sex and age)		Operator:					
**Corrected body mass:		54,5 kg		Referring physician :					
				Indication:					
Protocol :				Exercise stage:					
Exercise parameters		Measured values		Predicted values		Z score			
Workload	At VT :	W	Predicted =	121 W	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	At peak :	W	Predicted =	207 W	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
VO <sub>2</sub>	At VT:	ml/min	Predicted =	1581 ml/min	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	At VT:	0,0 ml/kg/min							
	At peak :	ml/min	Predicted =	2607 ml/min	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	At peak :	0,0 ml/kg/min							
Heart rate	At rest :	BPM							
	At peak :	BPM	Predicted =	191 BPM	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	1 minute post-exercise	BPM	Predicted =	154 BPM	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	2 minutes post-exercise	BPM	Predicted =	137 BPM	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
O <sub>2</sub> pulse	At rest	ml/beat							
	At peak :	ml/beat	Predicted =	13,9 ml/beat	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	% Increase from warm-up	%	Predicted =	133 %	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	O <sub>2</sub> p/work slope	ml/beat/W	Predicted =	0,038 ml/beat/W	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
Ventilation	At rest	L/min							
	At peak:	L/min	Predicted =	94 L/min	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
RER	At peak :		Predicted =	1,19	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
VO <sub>2</sub> /Work slope	At peak :	ml/min/W	Predicted =	11,0 ml/min/W	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
Ve/VC0 <sub>2</sub> slope	Entire duration of the effort :		Predicted =	28,8	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	Below VT :		Predicted =	23,7	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
Ve/VC0 <sub>2</sub>	At VT :		Predicted =	26,8	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
OUES	Entire duration of the effort :		Predicted =	2738	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
	Below VT :		Predicted =	2470	Z =	( ) <sup>th</sup>	perc.		
* according to World Health Organization (WHO) tables									
** corrected body mass for overweight children (BMI > 85th percentile)									

### 2.14 SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 3

This supplement presents results for assessment of residual association and conformation to the normal distribution for all CRF parameters. With our models, we were able to diminish the residual association for the peak  $\text{O}_2$  pulse, the peak workload, OUES and  $\dot{V}_e/\dot{V}\text{CO}_2$  slope with BMI-for-age, puberty stage, age, height, body mass and age-adjusted waist circumference (Figures S1-S4). Table S2 illustrates the slopes and the p-values of the t-statistic for linear association between the CRF Z scores and body size variables. Overall, we found very little residual associations of CRF parameters Z scores with height, body mass, pubertal stage, age, and BMI-for-age. Exception to this is the slight negative association with some CRF Z score with waist circumference. Such association was however not seen with BMI-for-age. Two CRF parameters (workload at VT and OUES) had statistically significant residual association with age. The association was however weak and close to zero (Figure S5). Table S3 shows the p-value for departure from a normal distribution with a mean of zero and a standard deviation of one and percentage of participants with Z scores  $> 2.0$  or  $< -2.0$ . All the CRF parameters Z scores were normally distributed, except  $\dot{V}_e/\dot{V}\text{CO}_2$  at VT. Although statistical significance was reached, the distribution was visually close to a normal distribution (Figure S6).

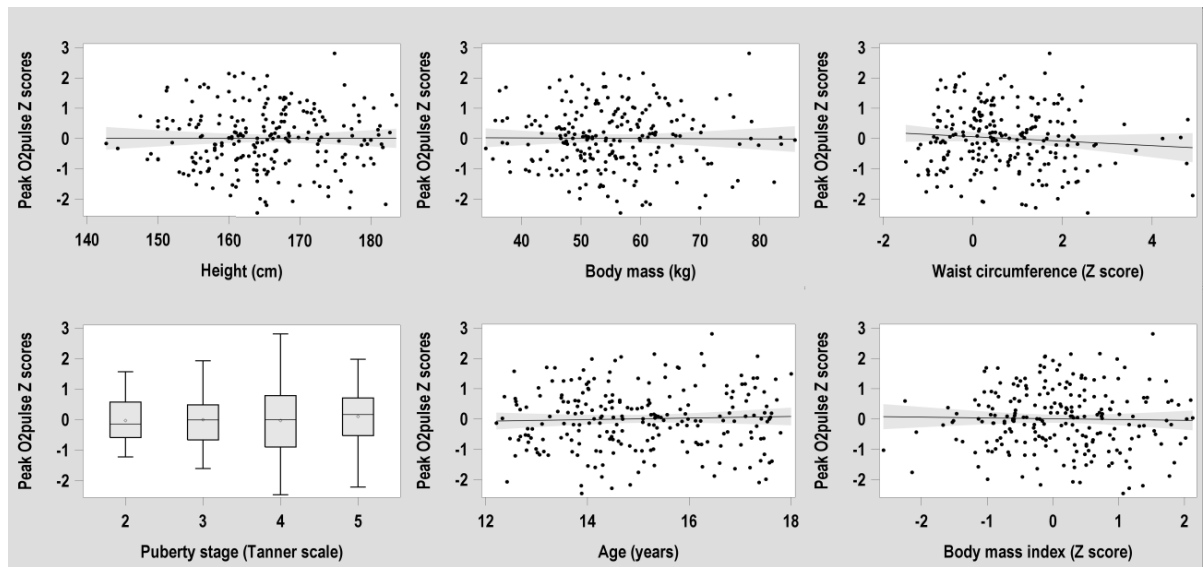


Figure S1. Absence of residual associations with height, body mass, puberty stage, age, waist circumference and body mass index with peak O<sub>2</sub>pulse.

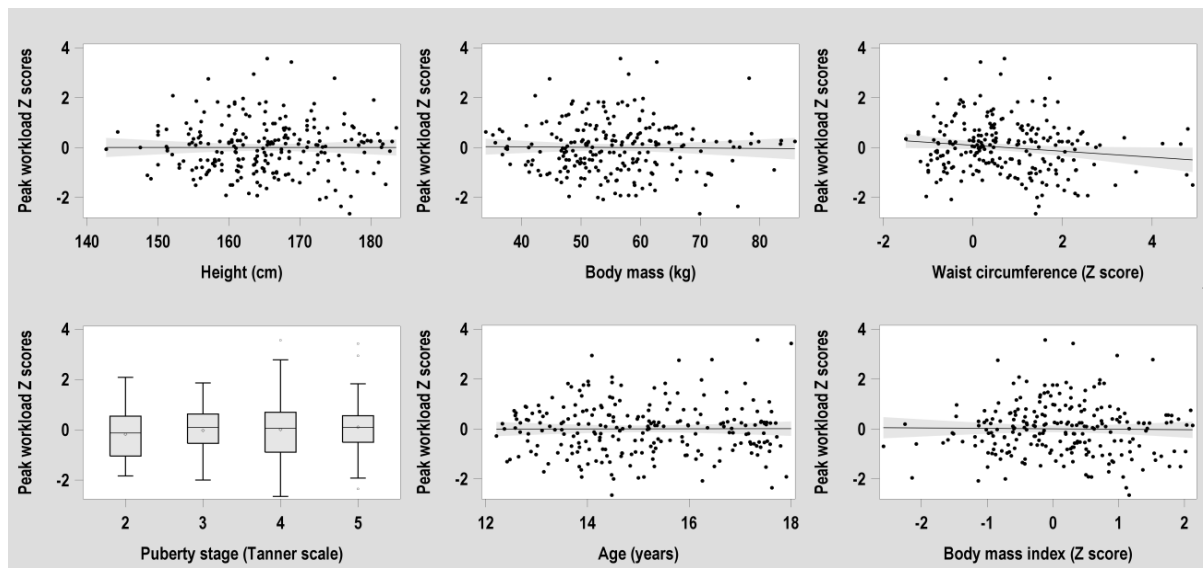


Figure S2. Absence of residual associations with height, body mass, puberty stage, age, waist circumference and body mass index with peak workload.

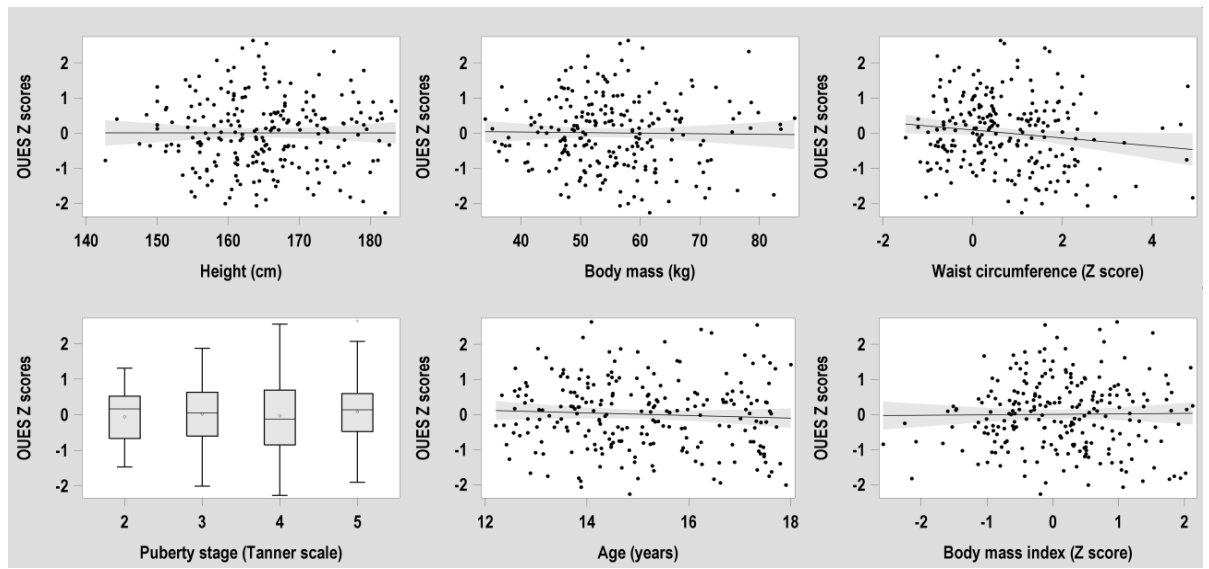


Figure S3. Absence of residual associations with height, body mass, puberty stage, age, waist circumference and body mass index with Oxygen uptake efficiency slope (OUES).

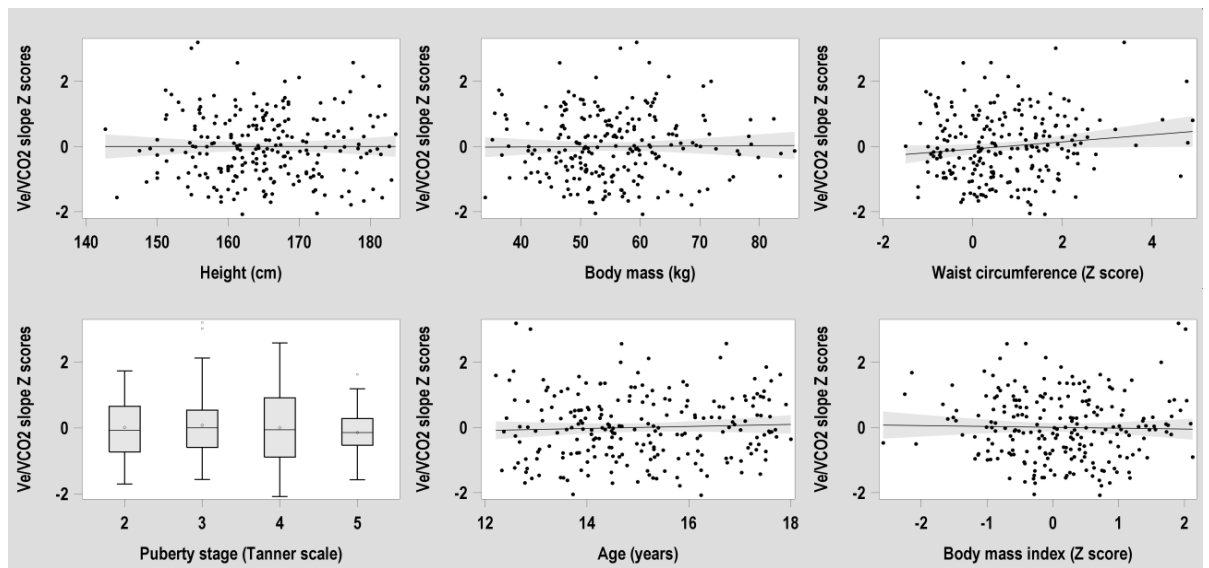


Figure S4. Absence of residual associations with height, body mass, puberty stage, age, waist circumference and body mass index with  $V_e/V_{CO_2}$  slope.

**Table S2. Residual association for cardiorespiratory fitness parameters**

CRF Parameters	Residual associations									
	Height		Body mass		BMI-for -age		Age		Waist circumference	
	Slope	<i>P</i> value	Slope	<i>P</i> value	Slope	<i>P</i> value	Slope	<i>P</i> value	Slope	<i>P</i> value
<b>Maximal parameters</b>										
Peak VO <sub>2</sub>	<.001	1.00	<.001	0.89	0.087	0.22	-0.083	0.10	-0.061	0.28
Peak O <sub>2</sub> pulse	<.001	0.99	-0.001	0.86	0.075	0.30	-0.072	0.09	-0.074	0.19
Peak workload	<.001	0.99	-0.004	0.56	-0.019	0.80	-0.016	0.71	-0.119	0.04
Peak V <sub>e</sub>	<.001	0.99	<.001	0.92	0.039	0.59	-0.009	0.82	0.018	0.75
Peak HR	<.001	1.00	<.001	0.91	-0.007	0.93	0.001	0.98	0.040	0.46
RER	<.001	0.99	-0.002	0.72	-0.021	0.77	-0.005	0.92	-0.049	0.37
<b>Submaximal parameters</b>										
OUES	<.001	0.99	-0.003	0.69	0.086	0.24	-0.113	0.02	-0.113	0.04
OUES below VT	<.001	0.95	-0.002	0.72	0.049	0.50	-0.065	0.13	-0.125	0.07
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	<.001	1.00	0.004	0.53	0.020	0.79	0.040	0.36	0.110	0.05
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> below VT	<.001	0.98	0.004	0.54	0.038	0.61	-0.002	0.97	0.144	0.01
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> at VT	<.001	1.00	0.004	0.53	0.027	0.73	0.012	0.80	0.108	0.07
VO <sub>2</sub> at VT	<.001	0.99	-0.001	0.82	0.024	0.74	-0.010	0.82	-0.049	0.38
VO <sub>2</sub> /Work slope	<.001	1.00	0.003	0.71	0.079	0.30	-0.042	0.34	-0.006	0.92
Workload at VT	<.001	1.00	-0.001	0.84	0.081	0.28	-0.101	0.02	-0.078	0.17
O <sub>2</sub> p/Work slope	<.001	0.98	<.001	0.91	0.016	0.83	-0.002	0.96	-0.077	0.30
O <sub>2</sub> pulse increase (%)	<.001	0.98	0.000	0.96	-0.003	0.97	0.002	0.97	-0.070	0.22
HRR 1 min	<.001	0.99	<.001	0.99	0.004	0.96	-0.004	0.93	0.033	0.58
HRR 2 min	<.001	0.99	0.002	0.78	0.031	0.70	0.002	0.96	0.072	0.22

HR: Heart rate; HRR1: Heart rate recovery at 1 minute; HRR2: Heart rate recovery at 2 minute; O<sub>2</sub>p: O<sub>2</sub>pulse; OUES: Oxygen uptake efficiency slope; RER: Respiratory exchange ratio; VT: Ventilatory threshold

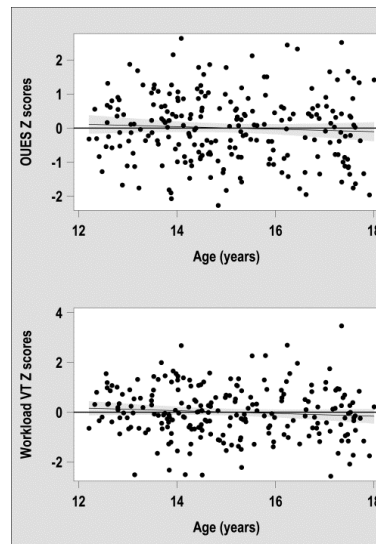


Figure S5. Residual associations with age and workload at ventilatory threshold (VT) and Oxygen uptake efficiency slope (OUES).

**Table S3. Assessment for departure from a standard normal distribution**

CRF Parameters	Normal distribution	
	<i>p</i> value for normal distribution	% of Z values < -2 or > 2
Maximal parameters		
Peak VO <sub>2</sub>	0.59	3.51
Peak O <sub>2</sub> pulse	0.83	4.04
Peak workload	0.06	3.94
Peak V <sub>e</sub>	0.13	5.26
Peak HR	0.20	3.14
RER	0.38	5.70
Submaximal parameters		
OUES	0.49	4.82
OUES below VT	0.38	3.56
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> slope	0.07	3.56
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> below VT	0.66	4.89
V <sub>e</sub> /VCO <sub>2</sub> at VT	<.001	7.89
VO <sub>2</sub> at VT	0.07	4.44
VO <sub>2</sub> /Work slope	0.13	6.58
Workload at VT	0.42	4.89
O <sub>2</sub> p/Work slope	0.08	5.26
O <sub>2</sub> pulse increase (%)	0.54	4.93
HRR1	0.06	1.06
HRR2	0.37	3.26

*HR: Heart rate; HRR 1: Heart rate recovery at 1 minute; HRR2: Heart rate recovery at 2 minutes; O<sub>2</sub>p: O<sub>2</sub>pulse; OUES: Oxygen uptake efficiency slope; RER: Respiratory exchange ratio; VT: Ventilatory threshold*



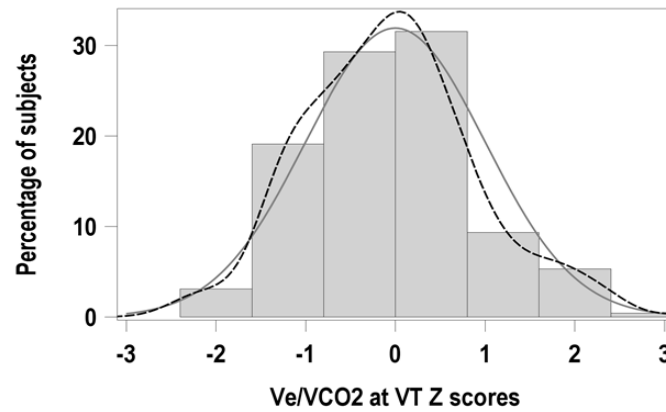


Figure S6. Distribution for  $V_e/V_{CO_2}$  at ventilatory threshold (VT) Z scores (black dotted line) compared to a normal distribution (light grey).

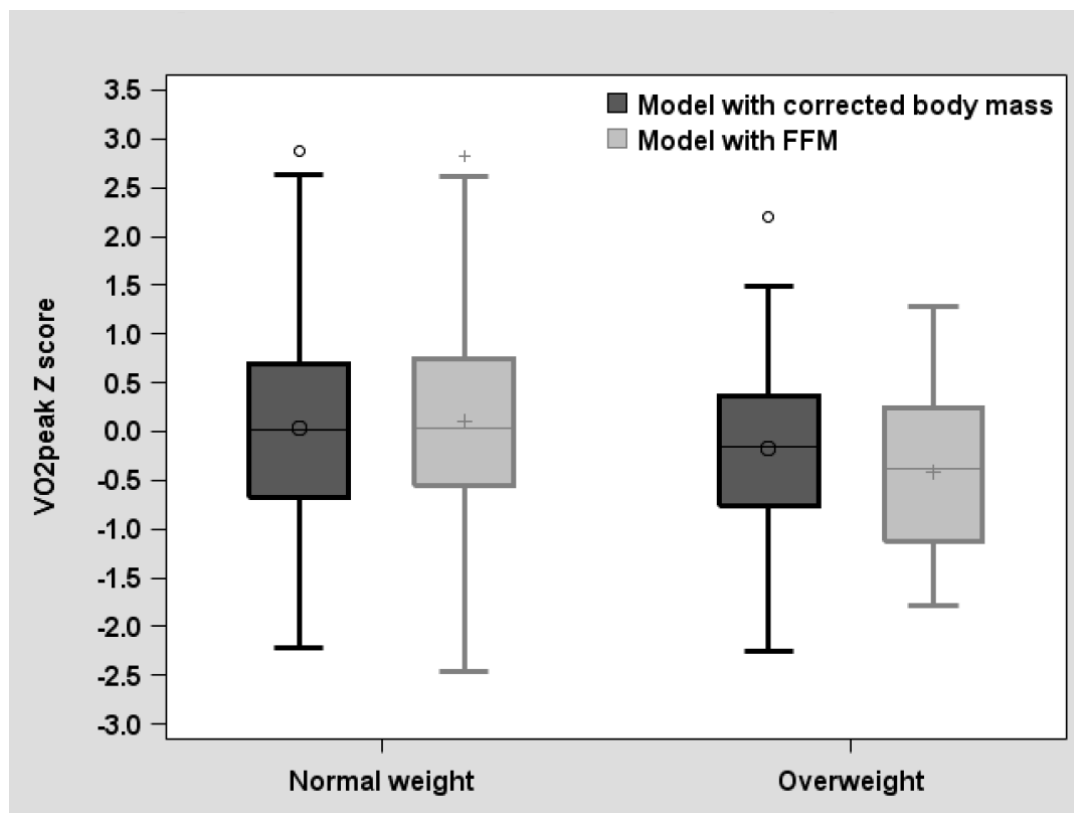


Figure S7. Mean peak  $VO_2$  Z score calculated with corrected body mass or fat-free-mass, stratified for normal weight or overweight participants

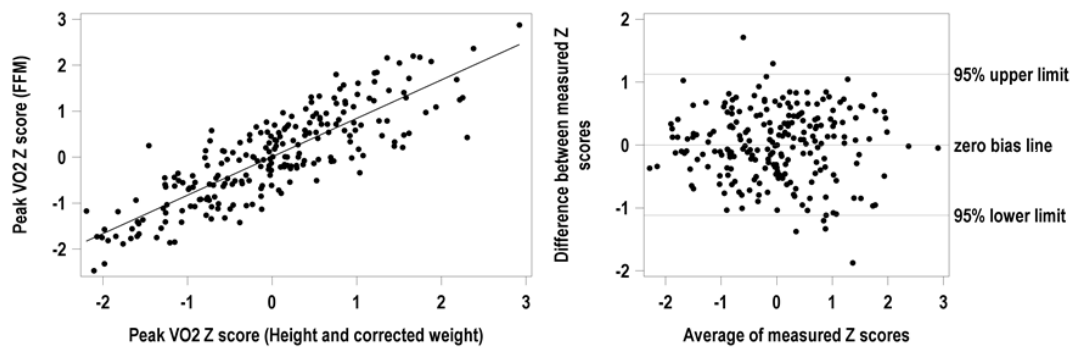


Figure S8. Relationship and agreement between the Z score of the peak  $VO_2$ , modeled with the FFM and modeled with height and corrected weight

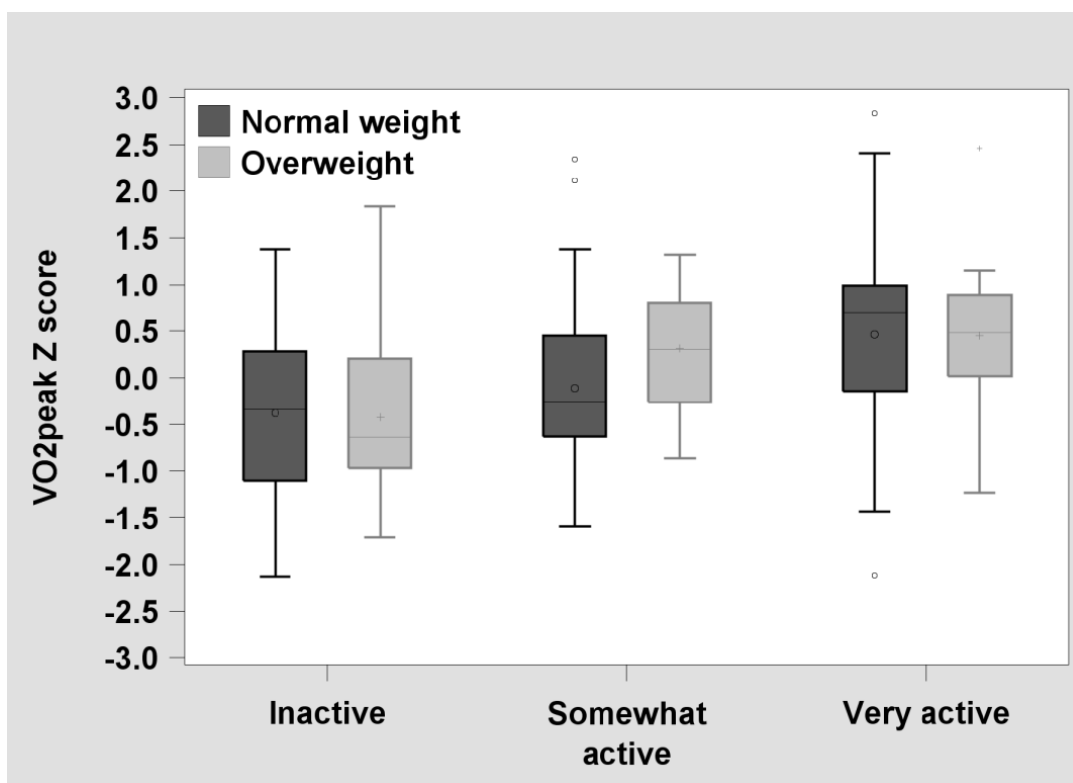


Figure S9. Peak  $VO_2$  Z scores stratified by level of habitual physical activity for normal weight and overweight participant

### 3. DISCUSSION

La discussion suivante est une addition à celle trouvée dans le manuscrit de recherche présenté dans la section « MÉTHODES ET RÉSULTATS » de ce Mémoire.

Dans cette étude, nous présentons des équations de score Z pour plusieurs paramètres cardiorespiratoires sous-maximaux et maximaux, qui sont couramment utilisées pour l'interprétation de l'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EECP). Nous avons identifié des associations non linéaires avec les dimensions corporelles et de l'hétéroscédasticité significative. Nous avons utilisé une approche standardisée pour optimiser la modélisation de la régression et produire des scores Z avec une distribution adéquate des données et une faible association résiduelle avec les dimensions corporelles. Dans la plupart des cas, l'utilisation d'une variable indépendante unique n'était pas suffisante pour modéliser les paramètres cardiorespiratoires. Nous avons donc utilisé des modèles multivariés avec diverses combinaisons incluant la taille, la masse corporelle corrigée et/ou l'âge. Nous avons donc pu produire des équations de score Z adéquates qui modélisaient des paramètres cardiorespiratoires sous-maximaux et maximaux ajustés indépendants des dimensions corporelles, du stade pubertaire, de l'âge et du sexe.

#### 3.1 Modèles multivariés

Tel que prévu, la relation entre les dimensions corporelles et les paramètres cardiorespiratoires de l'EECP est complexe et une seule mesure anthropométrique, telle la masse corporelle, fut rarement suffisante pour expliquer à elle seule la variation de ces paramètres cardiorespiratoires avec la croissance.

Nevill et al. (1998) ont déjà identifié que la masse corporelle, la taille et l'âge jouaient tous des rôles indépendants au niveau de la  $VO_2\text{max}$  chez les athlètes. Cette publication a du même fait démontré que la normalisation d'une mesure unique de la dimension corporelle chez l'enfant crée des ajustements incomplets. Certains auteurs ont évalué et comparé de multiples variables indépendantes (Cooper et al., 1987; Gulmans et al., 1997; Gursel et al., 2004; Mandadzhieva et al., 2005), mais aucun

n'avait encore utilisé un modèle multivarié incluant plus d'une variable indépendante (Blais et al., 2015).

Bien qu'il fut récemment observé que la masse maigre était un meilleur prédicteur de la capacité cardiorespiratoire que la taille, la masse corporelle et la surface corporelle à eux seuls (Loftin et al., 2016), nous avons démontré que des modèles multivariés composés de mesures simples à obtenir (taille, masse corporelle et âge) donnaient des résultats similaires.

Une masse musculaire plus élevée augmente la consommation d'oxygène périphérique, nécessitant plus d'oxygène pour un volume musculaire plus important (Goran et al., 2000). Donc, ajuster les différents paramètres cardiorespiratoires, principalement la  $VO_{2pic}$ , sur la masse maigre est une méthode de choix (Loftin et al., 2016). Cette approche a d'ailleurs fait ses preuves chez des enfants et des adultes avec des compositions corporelles différentes (Goran et al., 2000), éliminant certains des éléments pris en considération lors de la prise de masse corporelle telle que la masse grasse.

Lors de nos analyses préliminaires, nous avons d'ailleurs obtenu des résultats très intéressants en modélisant les différents paramètres cardiorespiratoires en éliminant la masse grasse et avec la formule de prédiction de la masse maigre prédite développée par Foster et al. (2012). En effet, en utilisant la prédiction de cette mesure anthropométrique comme variables indépendantes au cœur d'un modèle polynomial de second degré ( $y = ax^2 + bx + c$ ), nous obtenions très peu d'associations résiduelles avec les différentes mesures des dimensions corporelles ainsi qu'avec les stades pubertaires pour une majorité des paramètres cardiorespiratoires.

Cependant, d'ajouter une formule prédite à l'intérieur d'une autre formule prédite laisse place à un enchaînement d'erreurs potentielles de mesure, plus communément appelée « propagation d'incertitude » (Clifford, 1973). Pour obtenir une mesure prédite de la masse maigre, la formule de Foster et al. (2012) est composée de plusieurs éléments tels la taille, la masse corporelle et une mesure

ajustée selon l'âge de l'indice de masse corporelle. Pour chaque mesure supplémentaire insérée dans une formule prédictive, de plus en plus d'incertitude fait surface quant à la valeur prédite, car chaque mesure laisse place à une erreur de mesure potentielle. De plus, une formule prédictive laisse, elle aussi, toujours place à un pourcentage d'erreur, car aucune formule ne prédit parfaitement la mesure observée. Cela dit, en prédisant les différents paramètres cardiorespiratoires avec cette mesure prédite, nous laisserions une fois de plus place à des erreurs de mesure potentielles. Il y a alors une combinaison de plusieurs incertitudes qui, au bout du compte, affectera vraisemblablement la prédite.

Lors de la mise au point de modèles, nous pensons qu'il serait toujours plus prudent d'opter pour le modèle statistique le plus simple tant et aussi longtemps que ce dernier est sans résidu. C'est d'ailleurs ce que nous avons fait en choisissant uniquement la taille et la masse corporelle ainsi que, parfois, l'âge pour prédire les différents paramètres cardiorespiratoires. De plus, notre modèle multivarié offre une méthode abordable, contrairement aux méthodes utilisées pour effectuer une « mesure directe » de la masse maigre, sans compromettre la fiabilité de la moyenne prédite obtenue, les résultats obtenus étant similaires à ceux obtenus avec la méthode utilisant la masse maigre.

### **3.2 Hétéroscédasticité**

Nous avons observé une hétéroscédasticité significative pour certains paramètres cardiorespiratoires mesurés, ce qui signifie que la variance autour de la moyenne n'était pas constante à mesure que les enfants vieillissaient, grandissaient et/ou étaient plus lourds.

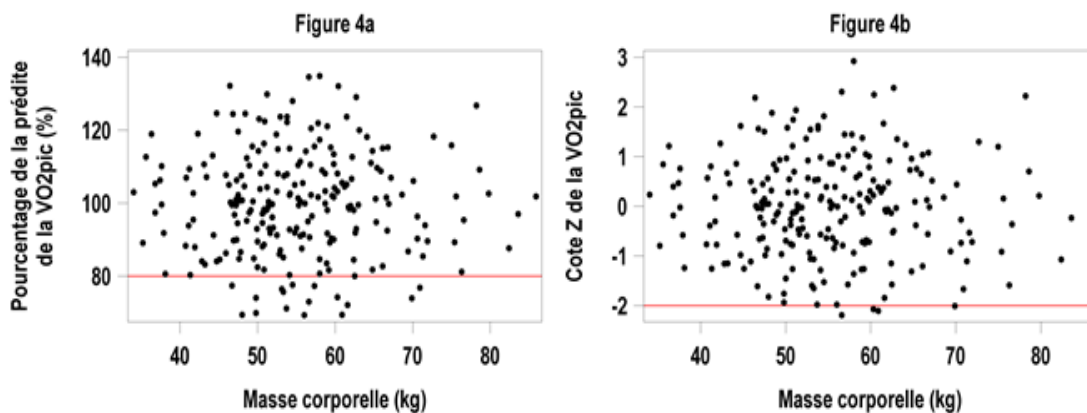
Peu d'études antérieures portant sur les valeurs de référence des épreuves d'efforts cardiorespiratoires chez l'enfant ont évalué la présence d'hétéroscédasticité dans laquelle l'écart-type a été modélisé pour expliquer sa variation avec les dimensions corporelles (Blais et al., 2015). En effet, selon cette revue systématique de Blais et al. (2015), cette tentative de modéliser l'écart-type ou de tester

l'hétéroscédasticité ne fait surface qu'à trois reprises (Armstrong et al., 1995; Armstrong & Welsman, 2001; Welsman et al., 1996). De plus, toujours d'après cette même revue systématique, deux autres études ont utilisé les méthodes LMS (Cole, 1990), qui modélisent adéquatement l'écart-type et corrigent l'hétéroscédasticité (Duboway et al., 2008; Giardini et al., 2011b). En revanche, aucune de ces deux études ne mentionnait de vérification de l'absence d'hétéroscédasticité au niveau des valeurs résiduelles (Blais et al., 2015).

### **3.3 Pourcentage de la prédite**

Depuis des années, comme dit précédemment, les cliniciens utilisent la marque de 80 % de la valeur prédite comme limite de la réponse normale pour certains paramètres cardiorespiratoires, tels la  $VO_2$  pic et le pouls d'oxygène (Ingle, 2008). Avec une telle méthode, il est possible de dire qu'un individu obtient une valeur supérieure ou inférieure à 80% de la prédite, mais le pourcentage d'une population normale obtenant une valeur inférieure à 80% de la prédite n'est pas connu. De plus, il est possible que la proportion d'individus qui se trouve sous la limite de 80% de la prédite change avec la croissance. Un score Z bien conçu aide à éviter ce problème, permettant d'obtenir une valeur pouvant être interprété à l'aide de la loi de la distribution normale. Par exemple, il est possible de dire que, si quelqu'un obtient un score  $Z=-2$ , statistiquement, 2,28% de la population obtiendrait un score Z inférieur et 97,72 % de la population obtiendrait un score Z supérieur. Cette interprétation du score Z par rapport à la loi normale ne peut pas être faite avec un pourcentage de prédite, ce qui en réduit l'utilité clinique.

En utilisant un résultat inférieur à un score Z modélisé de -2 comme limite de la réponse attendue selon les dimensions corporelles de l'enfant, la proportion des réponses plus faibles pour les différents paramètres cardiorespiratoires gravitait entre 2 % et 7 %, alors que, si nous avons utilisé un résultat inférieur à 80 % de la valeur prédite comme limite de la réponse attendue, les proportions auraient tourné davantage autour de 4 % et 22 %. L'exemple des figures 4a et 4b avec la  $VO_{2pic}$  comme paramètre cardiorespiratoire démontre d'ailleurs bien cette réalité.



*Les points se retrouvant en dessous de la ligne rouge seraient considérés comme des résultats faibles lorsqu'ils sont inférieurs à 80 % de la prédite (Figure 4a) ou lorsqu'ils sont inférieurs à une cote Z de -2 (Figure 4b)*

### 3.4 Comparaison avec les autres valeurs de référence

Comme dit précédemment, le pronostic de maladies cardiovasculaires dépend non seulement de l'analyse de la tendance de certains paramètres cardiorespiratoires, mais dépend également de la comparaison avec une valeur sous-maximale ou maximale prédite (Wasserman et al., 2005). La population référée en clinique inclut des enfants de différents âges et de différents gabarits. Alors, il est essentiel d'utiliser des équations prédictives qui procurent des valeurs moyennes représentatives de la population ciblée et qui sont indépendantes de la croissance ainsi que la puberté chez l'enfant et l'adolescent (Blais et al., 2015).

Le tableau 1 démontre les moyennes des valeurs prédites que nous obtenons pour la VO<sub>2</sub>pic lorsque les formules prédictives d'autres auteurs sont utilisées chez notre échantillon. L'utilisation d'autres modèles nous procurait des résultats prédits significativement plus hauts (Ten Harkel et al., 2011) ou significativement plus bas (Cooper et al., 1984a; Cooper & Weiler-Ravell, 1984). De ce fait, avec notre échantillon, nous viendrions altérer la classification de nos participants en évaluant à la baisse la capacité aérobie de nos individus en la comparant à une moyenne prédite statistiquement plus élevée (Ten Harkel et al., 2011) et, au contraire, nous évaluerions

à la hausse la capacité aérobie de nos individus en comparant cette dernière à une moyenne prédite statistiquement plus basse (Cooper et al., 1984a; Cooper & Weiler-Ravell, 1984). Cela dit, il est important de spécifier que nos modèles ont été mis au point avec notre échantillon et qu'il est possible que l'ensemble nos participants avaient une capacité cardiorespiratoire inférieure ou supérieure à la moyenne. C'est pourquoi la validation avec d'autres populations serait maintenant nécessaire.

**Tableau 1. Valeurs prédites obtenues à l'aide de différentes formules prédictives**

Paramètre cardiorespiratoire	Moyenne [95% IC]	Moyenne de la différence $\pm$ É-T
<b>VO<sub>2</sub>pic</b>		
<b>Blanchard et al. (multivarié)</b>	2373,7 [2307,0 – 2440,3]	Référence
<b>Cooper et al. (masse corporelle)</b>	2247,4 [2163,4 – 2331,4]*	126,29 $\pm$ 179,51*
<b>Cooper et al. (taille)</b>	2289,6 [2212,7 – 2366,6]*	84,02 $\pm$ 133,28*
<b>Ten Harkel et al. (âge)</b>	2506,3 [2436,6 – 2576,0]*	-132,63 $\pm$ -94,03*

\* Différence significative ( $p < 0.05$ )

Nous avons clairement démontré que nous avons réussi à éliminer la plupart des effets des dimensions corporelles pour tous les paramètres cardiorespiratoires. Nous voulions donc nous assurer que notre recherche avait une valeur ajoutée comparativement aux formules prédictives couramment utilisées. La figure 5 illustre les associations résiduelles entre la VO<sub>2</sub>pic (L·min<sup>-1</sup>) et la masse corporelle en utilisant la formule prédictive de Cooper et al. (1984a) selon la masse corporelle.

Il est possible d'observer une très forte association résiduelle avec les individus plus légers et les individus plus lourds. En d'autres mots, avec cette formule, nous sous-estimons la VO<sub>2</sub>pic des enfants plus lourds, tandis que nous surestimons celle des enfants plus légers. De ce fait, la masse corporelle n'est pas, à elle seule, suffisante pour adéquatement prédire la VO<sub>2</sub>pic des enfants qui composent notre échantillon en utilisant cette formule. Nos analyses préliminaires ont d'ailleurs démontré que cette formule n'était pas indépendante de la croissance et de la puberté des enfants et des adolescents. Nous en sommes arrivés à la même conclusion en



tentant de modéliser la  $VO_{2pic}$  avec un modèle linéaire utilisant la masse corporelle comme valeur indépendante.

Lors de nos analyses préliminaires, nous avons obtenu des résultats similaires concernant l'utilisation de diverses formules prédictives pour prédire différents paramètres cardiorespiratoires. Il serait donc éventuellement essentiel de vérifier si nous obtenons des résultats similaires avec une autre population que la nôtre.

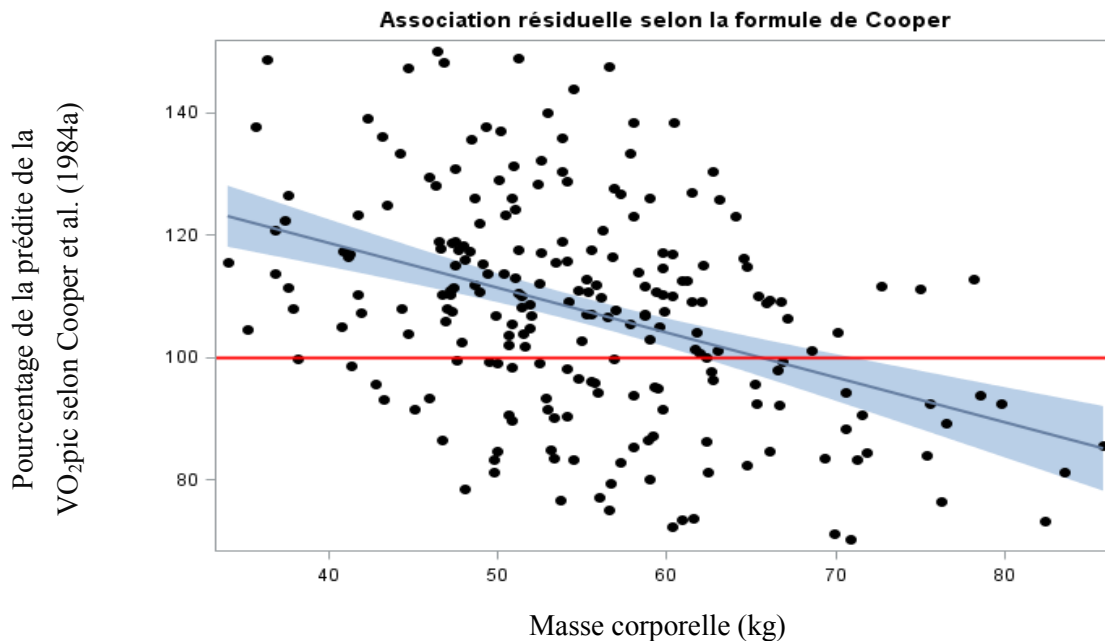


Figure 5. Présence d'association résiduelle entre la masse corporelle et la  $VO_{2pic}$  ( $L \cdot min^{-1}$ )

### 3.5 Forces et limites de recherche

#### 3.5.1 Forces

##### 3.5.1.1 Validité externe

La validité externe est un indicateur qui permet d'évaluer la fiabilité des conclusions externes. Elle fait référence à la capacité du projet de recherche de généraliser les résultats obtenus à l'ensemble de la population à l'étude. Ayant mis au point des valeurs de référence, la validité externe de notre projet se doit d'être forte.

Nous avons recruté les participants directement dans les écoles. Cette pratique limite les risques de biais de sélection qui sont parfois présents lorsque certaines

études utilisent des patients pour mettre au point des valeurs de référence. En effet, les enfants qui se retrouvent à l'hôpital ne sont généralement pas en santé, donc ne représentent pas une population normale.

De plus, nous avons comparé le niveau d'activité physique de notre échantillon à celui des Canadiens à l'aide de données de Statistique Canada. Nous avons procédé de la sorte pour ne pas avoir un biais de sélection et, du même coup, s'assurer que notre échantillon n'était pas trop actif ou trop sédentaire comparativement au reste du pays.

Enfin, il s'agissait d'une étude multicentrique. L'utilisation d'une approche multicentrique permet une meilleure généralisation des résultats, une plus grande taille de l'échantillon et, par conséquent, une validité externe plus forte (Sprague et al., 2009). En effet, dans notre situation, plus les jeunes étudiants, les écoles et les sites cliniques sont nombreux, plus les résultats de l'étude sont généralisables à la population canadienne.

### *3.5.1.2 Validité interne*

La validité interne est le critère d'appréciation d'un instrument de mesure qui permet de vérifier si la ou les variable(s) indépendante(s) ont réellement un effet sur la variable dépendante.

Pour s'assurer que nos paramètres cardiorespiratoires (variables dépendantes) étaient adéquatement prédits par la taille, la masse corporelle et l'âge (variables indépendantes), nous avons validé l'ensemble des éléments qui auraient pu remettre en question la validité de notre banque de données. En effet, nous avons mis au point 18 modèles individualisés pour différents paramètres cardiorespiratoires maximaux et sous-maximaux. Nous avons vérifié par la suite le comportement de la variance autour de la moyenne pour finalement en convenir qu'il y avait présence d'hétéroscédasticité. Nous avons donc modélisé l'écart-type pour obtenir un score  $Z$  représentatif du comportement du nuage de points. Nous nous sommes assuré que l'ensemble des paramètres modélisés était distribué normalement de façon à pouvoir

réellement utiliser des scores Z. Nous avons vérifié que les modèles choisis n'avaient aucune association résiduelle avec l'ensemble des variables indépendantes à l'œil, mais aussi en quantifiant la pente de ces associations résiduelles. La vérification d'une absence d'hétéroscédasticité de ces valeurs résiduelles fut aussi effectuée, ce qui ne semble jamais avoir été fait dans des publications antérieures dans ce domaine (Blais et al., 2015).

### 3.5.2 Limites

#### *3.5.2.1 Validité externe*

Il serait logique que les EECp tendent à intéresser d'abord les participants plus actifs. De ce fait, nous avons atténué le biais de sélection en documentant le niveau d'activité physique, puis en incluant l'information obtenue dans l'analyse statistique. Étant donné que le niveau d'activité physique est difficile à mesurer objectivement, nous avons tenté de minimiser les effets de cette imprécision en utilisant un questionnaire validé dans le cadre d'une étude pancanadienne. Enfin, des efforts supplémentaires ont été mis de l'avant avec les professeurs d'éducation physique pour que les participants référés n'aient pas un niveau d'activité physique trop élevé.

Le protocole de rampe sur un ergocycle a été utilisé. Il a été démontré que les valeurs obtenues peuvent différer selon l'ergomètre ou le protocole utilisé chez l'enfant et chez l'adulte (Myers et al., 1991; Paridon et al., 2006; Rowland & Cunningham, 1992; Turley & Wilmore, 1997). Par conséquent, les valeurs de référence proposées pourraient ne pas s'appliquer à d'autres types d'ergomètres ou protocoles d'exercices tels qu'un protocole incrémental à plusieurs étapes sur ergocycle ou sur tapis roulant.

Finalement, notre population était principalement composée de Caucasiens. Compte tenu des différences possibles de la réponse cardiovasculaire à l'exercice en fonction de l'origine ethnique, nos résultats ne peuvent être généralisés pour une

population non caucasienne. Cependant, nous avons tout de même atténué le biais en documentant l'ethnie.

### 3.5.2.2 *Validité interne*

Notre échantillon est relativement petit. Cela augmente la possibilité de biais due à l'échantillonnage et à la sélection. Par contre, dans une récente revue systématique (Blais et al., 2015), il a été démontré que, à l'image de notre étude, toutes les études prospectives se déroulant sur un cycloergomètre incluaient moins de 300 participants pédiatriques en bonne santé. Pour contrer l'effet d'un échantillon plus petit, nous avons utilisé la méthode de normalisation adéquate, la méthode paramétrique, et nous avons modélisé la moyenne et l'écart-type de façon à obtenir des mesures indépendantes de la croissance et de la maturation chez l'enfant. Une telle approche n'avait encore jamais été utilisée pour mettre au point des valeurs de référence de l'EECP chez l'enfant (Blais et al., 2015).

Il s'agissait d'une étude multicentrique dans laquelle deux chariots métaboliques étaient utilisés par deux équipes distinctes, avec une possibilité de variations du niveau d'encouragement des participants et plusieurs autres facteurs qui auraient pu altérer le résultat des EECP. Les protocoles étaient cependant strictement normalisés et l'équipement était calibré avant chaque EECP. D'ailleurs, lorsque les données furent comparées chez les deux échantillons de participants, nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant la moyenne des différents paramètres cardiorespiratoires.

Enfin, nous avons inclus des enfants sous certaines médications qui auraient pu avoir un effet sur différents paramètres cardiorespiratoires. Nous avons atténué cette faiblesse en vérifiant si la prise de certains médicaments venait affecter la réponse pour l'ensemble des paramètres cardiorespiratoires. Aucune différence significative ne fut trouvée.

### 3.6 Perspectives futures

Il serait désormais intéressant de savoir si l'EECP pourrait venir compléter la technique standard d'imagerie afin d'identifier l'insuffisance cardiaque chez les enfants atteints de tétralogie de Fallot. Les valeurs de référence chez une population pédiatrique saine étant validées et raffinées, nous pourrions désormais comparer la réponse à l'EECP chez les enfants atteints de tétralogie de Fallot et d'insuffisance cardiaque dans le but d'établir des critères pour identifier des réponses anormales à l'exercice et un meilleur pronostic chez cette population. Nous sommes d'ailleurs en processus de recrutement d'enfants pour effectuer ces vérifications.

De plus, nous avons démontré que le niveau d'activité physique ne vient pas affecter la réponse cardiorespiratoire au niveau de divers paramètres sous-maximaux. Cela dit, il serait intéressant de déterminer si certains paramètres cardiorespiratoires sous-maximaux seraient utiles pour différencier la réponse à l'effort entre les enfants sains, mais physiquement inactifs et celle d'enfants avec une réponse cardiorespiratoire altérée, causée par des maladies chroniques ou congénitales. En d'autres mots, de vérifier si l'enfant qui ne prend part à aucune activité sportive possède une capacité cardiorespiratoire ou une réponse à tout autre paramètre cardiorespiratoire similaire ou différente à un enfant malade possédant les mêmes dimensions corporelles.

Finalement, la validation de nos valeurs de référence chez une population différente et/ou avec divers protocoles représenterait une autre piste de recherche. Nous savons que la réponse de certains paramètres cardiorespiratoires diverge selon le protocole d'exercice chez l'adulte (Myers et al., 1991; Turley & Wilmore, 1997) et chez l'enfant (Turley & Wilmore, 1997). Par conséquent, les valeurs de référence proposées pourraient ne pas s'appliquer à d'autres protocoles d'exercices tels un protocole incrémental à plusieurs étapes sur ergocycle ou sur tapis roulant.

Pour ce qui est de la population, la nôtre était principalement caucasienne et n'incluait aucun enfant obèse. Nous savons désormais que la composition corporelle

n'a aucun impact sur la capacité cardiorespiratoire absolue chez les enfants avec un surplus de poids, mais cette affirmation n'a pas été encore démontrée chez une population obèse (Score Z de l'IMC indexé selon l'âge > 2). De plus, il est suggéré que la capacité aérobie est différente selon l'origine ethnique d'un individu (Trowbridge et al., 1997). Ainsi, il serait avantageux de vérifier si nos valeurs de références permettent de minimiser l'effet de la masse corporelle chez les enfants obèses et si elles peuvent être généralisées à enfants d'origine ethnique différente.

#### 4. CONCLUSION

Dans cette étude, nous présentons des équations de score Z pour plusieurs paramètres cardiorespiratoires à partir d'une population pédiatrique en bonne santé. Nous croyons que nos ajustements pour les dimensions corporelles nous offrent des scores Z qui sont indépendants des dimensions corporelles, de la puberté, de l'âge et du sexe. L'utilisation de modèles pondérés qui tiennent compte de l'hétéroscédasticité nous a également permis de mettre à jour la littérature scientifique en fournissant une limite inférieure normale plus précise pour l'ensemble des paramètres cardiorespiratoires.

Pour conclure, il est possible de confirmer notre hypothèse, ayant prouvé qu'une modélisation multivariée non linéaire et qui considère l'hétéroscédasticité permet d'obtenir des valeurs de références indépendantes du sexe, de l'âge, de la taille corporelle, de la masse corporelle, de la puberté et de l'indice de masse corporelle (IMC). Ainsi, ces valeurs de références nous permettront de mieux identifier les enfants qui ont une difficulté à augmenter leur débit cardiaque à l'effort pour potentiellement améliorer le pronostic et la stratification des risques chez les enfants atteints de maladies cardiaques congénitales (Blais et al., 2015) et de maladies chroniques.

## 5. RÉFÉRENCES

- Aaronson, K. D., & Mancini, D. M. (1995). Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure? *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 14(5), 981-989.
- ACSM, & NASPEM. (2017). *Cardiopulmonary Exercise Testing in Children and Adolescents* (T. W. Rowland Ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Akkerman, M., Van Brussel, M., Bongers, B. C., Hulzebos, E. H., Helders, P. J., & Takken, T. (2010a). Oxygen uptake efficiency slope in healthy children. *Pediatric Exercise Science*, 22(3), 431-441.
- Akkerman, M., van Brussel, M., Hulzebos, E., Vanhees, L., Helders, P. J., & Takken, T. (2010b). The oxygen uptake efficiency slope: what do we know? *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 30(6), 357-373.
- Al-Hazzaa, H. M. (2001). Development of maximal cardiorespiratory function in Saudi boys. A cross-sectional analysis. *Saudi medical journal*, 22(10), 875-881.
- Albrecht, G. H., Gelvin, B. R., & Hartman, S. E. (1993). Ratios as a size adjustment in morphometrics. *American Journal of Physical Anthropology*, 91(4), 441-468.
- Anderson, N. B. (1989). Racial differences in stress-induced cardiovascular reactivity and hypertension: current status and substantive issues. *Psychological bulletin*, 105(1), 89.
- Apitz, C., Webb, G. D., & Redington, A. N. (2009). Tetralogy of fallot. *The Lancet*, 374(9699), 1462-1471.
- Arena, R., Myers, J., Abella, J., Peberdy, M. A., Bensimhon, D., Chase, P., & Guazzi, M. (2007a). Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*, 115(18), 2410-2417.
- Arena, R., Myers, J., Hsu, L., Peberdy, M. A., Pinkstaff, S., Bensimhon, D., . . . Guazzi, M. (2007b). The minute ventilation/carbon dioxide production slope is prognostically superior to the oxygen uptake efficiency slope. *Journal of cardiac failure*, 13(6), 462-469.
- Arena, R., & Sietsema, K. E. (2011). Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*, 123(6), 668-680.
- Armstrong, N., Kirby, B., McManus, A., & Welsman, J. (1995). Aerobic fitness of prepubescent children. *Annals of human biology*, 22(5), 427-441.
- Armstrong, N., Kirby, B. J., McManus, A. M., & Welsman, J. R. (1997). Prepubescents' ventilatory responses to exercise with reference to sex and body size. *Chest*, 112(6), 1554-1560.
- Armstrong, N., & Van Mechelen, W. (2008). *Paediatric exercise science and medicine*: Oxford University Press.

- Armstrong, N., Welsman, J., & Winsley, R. (1996). Is peak VO<sub>2</sub> a maximal index of children's aerobic fitness? *International journal of sports medicine*, 17(05), 356-359.
- Armstrong, N., & Welsman, J. R. (2001). Peak oxygen uptake in relation to growth and maturation in 11- to 17-year-old humans. *Eur J Appl Physiol*, 85(6), 546-551. doi:10.1007/s004210100485
- Armstrong, N., Welsman, J. R., & Kirby, B. J. (1998). Peak oxygen uptake and maturation in 12-yr olds. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30(1), 165-169.
- Åstrand, P.-O. (1952). *Experimental studies of physical working capacity in relation to sex and age*: E. Munksgaard.
- Åstrand, P.-O., Rodahl, K., Dahl, H. A., & Strømme, S. B. (2003). *Textbook of work physiology: physiological bases of exercise*: Human Kinetics.
- ATS/ACCP. (2003). ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167(2), 211.
- Baba, R., Nagashima, M., Goto, M., Nagano, Y., Yokota, M., Tauchi, N., & Nishibata, K. (1996). Oxygen uptake efficiency slope: A new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(6), 1567-1572. doi:10.1016/s0735-1097(96)00412-3
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Gulati, M. (2010). Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Circulation*, 122(2), 191-225.
- Bar-Or, O., & Rowland, T. W. (2004). *Pediatric exercise medicine: from physiologic principles to health care application*: Human Kinetics.
- Baraldi, E., Cooper, D. M., Zanconato, S., & Armon, Y. (1991). Heart rate recovery from 1 minute of exercise in children and adults. *Pediatric research*, 29(6), 575-579.
- Blais, S., Berbari, J., Counil, F. P., & Dallaire, F. (2015). A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatric cardiology*, 36(8), 1553-1564. doi:10.1007/s00246-015-1205-6
- Blanchard, J., Blais, S., Chetaille, P., Bisson, M., Counil, F. P., Girard, T. H., . . . Dallaire, F. (2018). New Reference Values for Cardiopulmonary Exercise Testing in Children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.
- Boileau, R., Bonen, A., Heyward, V., & Massey, B. (1977). Maximal aerobic capacity on the treadmill and bicycle ergometer of boys 11-14 years of age. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 17(2), 153-162.
- Bongers, B., Hulzebos, H., Blank, A., Van Brussel, M., & Takken, T. (2011). The oxygen uptake efficiency slope in children with congenital heart disease: construct and group validity. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 18(3), 384-392.
- Bongers, B. C., Hulzebos, E. H., Arets, B. G., & Takken, T. (2012a). Validity of the oxygen uptake efficiency slope in children with cystic fibrosis and mild-to-moderate airflow obstruction. *Pediatric Exercise Science*, 24(1), 129-141.



- Bongers, B. C., Hulzebos, E. H., Van Brussel, M., & Takken, T. (2012b). Pediatric norms for cardiopulmonary exercise testing. *BOXPress*, 2(3), 30-34.
- Bouzas, B., Kilner, P. J., & Gatzoulis, M. A. (2005). Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *European heart journal*, 26(5), 433-439.
- Briscoe, W. A., & Dubois, A. B. (1958). The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *Journal of Clinical Investigation*, 37(9), 1279.
- Buys, R., Bruaene, A. V. D., Meester, P. D., Budts, W., & Vanhees, L. (2012). Predictors of mid-term event-free survival in adults with corrected tetralogy of Fallot. *Acta cardiologica*, 67(4), 415-421.
- Canter, C. E., Shaddy, R. E., Bernstein, D., Hsu, D. T., Chrisant, M. R., Kirklin, J. K., . . . Rosenthal, D. N. (2007). Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 115(5), 658-676.
- Chen, C. K., Manlhiot, C., Russell, J. L., Kantor, P. F., McCrindle, B. W., & Conway, J. (2017). The Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing for the Prediction of Outcomes in Ambulatory Children With Dilated Cardiomyopathy. *Transplantation*, 101(10), 2455-2460.
- Chua, T. P., Ponikowski, P., Harrington, D., Anker, S. D., Webb-Peploe, K., Clark, A. L., . . . Coats, A. J. (1997). Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(7), 1585-1590.
- Clifford, A. A. (1973). Multivariate error analysis: a handbook of error propagation and calculation in many-parameter systems.
- Colan, S. D. (2013). The why and how of Z scores. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(1), 38-40.
- Cole, T. J. (1990). The LMS method for constructing normalized growth standards. *European Journal of Clinical Nutrition*, 44(1), 45-60.
- Cooper, D., Weiler-Ravell, D., Whipp, B. J., & Wasserman, K. (1984a). Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *Journal of Applied Physiology*, 56(3), 628-634.
- Cooper, D., Weiler-Ravell, D., Whipp, B. J., & Wasserman, K. (1984b). Growth-related changes in oxygen uptake and heart rate during progressive exercise in children. *Pediatric research*, 18(9), 845-851. doi:10.1203/00006450-198409000-00008
- Cooper, D. M., Kaplan, M. R., Baumgarten, L., Weiler-Ravell, D., Whipp, B. J., & Wasserman, K. (1987). Coupling of ventilation and CO<sub>2</sub> production during exercise in children. *Pediatric research*, 21(6), 568-572. doi:10.1203/00006450-198706000-00012
- Cooper, D. M., & Weiler-Ravell, D. (1984). Gas Exchange Response to Exercise in Children 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*, 129(2P2), S47-S48.

- Cox, D. R., & Snell, E. J. (1968). A general definition of residuals. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 248-275.
- Dallaire, F., Wald, R. M., & Marelli, A. (2017). The Role of Cardiopulmonary Exercise Testing for Decision Making in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatric cardiology*, 1-9.
- De Meester, P., Buys, R., Van De Bruaene, A., Gabriels, C., Voigt, J.-U., Vanhees, L., . . . Budts, W. (2014). Functional and haemodynamic assessment of mild-to-moderate pulmonary valve stenosis at rest and during exercise. *Heart*, heartjnl-2014-305627.
- Dencker, M., Thorsson, O., Karlsson, M. K., Linden, C., Svensson, J., Wollmer, P., & Andersen, L. B. (2006). Daily physical activity and its relation to aerobic fitness in children aged 8-11 years. *European journal of applied physiology*, 96(5), 587-592. doi:10.1007/s00421-005-0117-1
- Diller, G.-P., Dimopoulos, K., Okonko, D., Li, W., Babu-Narayan, S. V., Broberg, C. S., . . . Poole-Wilson, P. A. (2005). Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*, 112(6), 828-835.
- Diller, G.-P., Dimopoulos, K., Okonko, D., Uebing, A., Broberg, C. S., Babu-Narayan, S., . . . Francis, D. P. (2006). Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(6), 1250-1256.
- Diller, G. P., Giardini, A., Dimopoulos, K., Gargiulo, G., Muller, J., Derrick, G., . . . Hager, A. (2010). Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *European heart journal*, 31(24), 3073-3083. doi:10.1093/eurheartj/ehq356
- Drinkard, B., Roberts, M. D., Ranzenhofer, L. M., Han, J. C., Yanoff, L. B., Merke, D. P., . . . Yanovski, J. A. (2007). Oxygen-uptake efficiency slope as a determinant of fitness in overweight adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(10), 1811.
- Dubowy, K. O., Baden, W., Bernitzki, S., & Peters, B. (2008). A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiology in the young*, 18(6), 615-623. doi:10.1017/S1047951108003181
- Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts. *Sports Medicine*, 39(6), 469-490.
- Fernandes, S. M., Alexander, M. E., Graham, D. A., Khairy, P., Clair, M., Rodriguez, E., . . . Rhodes, J. (2011). Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenital heart disease*, 6(4), 294-303.
- Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitz der Physik-Med Ges Wurzburg*, 2, 16-28.
- Flandrois, R., Grandmontagne, M., Mayet, M., Favier, R., & Frutoso, J. (1982). La consommation maximale d'oxygène chez le jeune français, sa variation avec l'âge, le sexe et l'entraînement. *J Physiol (Paris)*, 78, 186-194.

- Forman, D. E., Myers, J., Lavie, C. J., Guazzi, M., Celli, B., & Arena, R. (2010). Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgraduate medicine*, 122(6), 68-86.
- Foster, B. J., Platt, R. W., & Zemel, B. S. (2012). Development and validation of a predictive equation for lean body mass in children and adolescents. *Annals of human biology*, 39(3), 171-182. doi:10.3109/03014460.2012.681800
- Francis, D., Shamim, W., Davies, L. C., Piepoli, M., Ponikowski, P., Anker, S., & Coats, A. (2000). Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub>slope and peak VO<sub>2</sub>. *European heart journal*, 21(2), 154-161.
- Gasser, T., Sroka, L., & Jennen-Steinmetz, C. (1986). Residual variance and residual pattern in nonlinear regression. *Biometrika*, 73(3), 625-633.
- Geva, T., Sandweiss, B. M., Gauvreau, K., Lock, J. E., & Powell, A. J. (2004). Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(6), 1068-1074.
- Giardini, A., Fenton, M., Andrews, R., Derrick, G., & Burch, M. (2011a). Peak Oxygen Uptake Correlates With Survival Without Clinical Deterioration in Ambulatory Children With Dilated Cardiomyopathy Clinical Perspective. *Circulation*, 124(16), 1713-1718.
- Giardini, A., Hager, A., Lammers, A. E., Derrick, G., Müller, J., Diller, G.-P., . . . Picchio, F. M. (2009). Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1548-1555.
- Giardini, A., Odendaal, D., Khambadkone, S., & Derrick, G. (2011b). Physiologic decrease of ventilatory response to exercise in the second decade of life in healthy children. *American heart journal*, 161(6), 1214-1219. doi:10.1016/j.ahj.2011.03.008
- Giardini, A., Specchia, S., Tacy, T. A., Coutsoumbas, G., Gargiulo, G., Donti, A., . . . Picchio, F. M. (2007). Usefulness of cardiopulmonary exercise to predict long-term prognosis in adults with repaired tetralogy of Fallot. *American Journal of Cardiology*, 99(10), 1462-1467.
- Goran, M., Fields, D., Hunter, G., Herd, S., & Weinsier, R. (2000). Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *International journal of obesity*, 24(7), 841.
- Groen, W. G., Hulzebos, H. J., Helders, P. J., & Takken, T. (2010). Oxygen uptake to work rate slope in children with a heart, lung or muscle disease. *International journal of sports medicine*, 31(3), 202-206. doi:10.1055/s-0029-1243644
- Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., . . . Kitzman, D. W. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal*, 33(23), 2917-2927.
- Guazzi, M., Arena, R., Halle, M., Piepoli, M. F., Myers, J., & Lavie, C. J. (2016). 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise

- testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 18(8), 891-975.
- Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1618-1636.
- Guazzi, M., De Vita, S., Cardano, P., Barlera, S., & Guazzi, M. D. (2003). Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *American heart journal*, 146(3), 542-548.
- Guazzi, M., Myers, J., & Arena, R. (2005). Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(10), 1883-1890.
- Gulati, M., Shaw, L. J., Thisted, R. A., Black, H. R., Merz, C. N. B., & Arnsdorf, M. F. (2010). Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James women take heart project. *Circulation*, 122(2), 130-137.
- Gulmans, V., De Meer, K., Binkhorst, R., Helders, P., & Saris, W. (1997). Reference values for maximum work capacity in relation to body composition in healthy Dutch children. *European Respiratory Journal*, 10(1), 94-97.
- Gursel, Y., Sonel, B., Gok, H., & Yalcin, P. (2004). The peak oxygen uptake of healthy Turkish children with reference to age and sex: a pilot study. *Turkish Journal of Pediatrics*, 46(1), 38-43.
- Hansen, J. E., Casaburi, R., Cooper, D. M., & Wasserman, K. (1988). Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 57(2), 140-145.
- Hansen, J. E., Sue, D. Y., Oren, A., & Wasserman, K. (1987). Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *The American journal of cardiology*, 59(6), 669-674.
- Hansen, J. E., Sue, D. Y., & Wasserman, K. (1984). Predicted values for clinical exercise testing 1-3. *American Review of Respiratory Disease*, 129(2P2), S49-S55.
- Harrild, D. M., Berul, C. I., Cecchin, F., Geva, T., Gauvreau, K., Pigula, F., & Walsh, E. P. (2009). Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*, 119(3), 445.
- Henke, K. G., Sharratt, M., Pegelow, D., & Dempsey, J. A. (1988). Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 64(1), 135-146.
- Hermansen, L., & Saltin, B. (1969). Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 26(1), 31-37.
- Holmgren, A., Mossfeldt, F., Sjöstrand, T., & Ström, G. (1960). Effect of Training on Work Capacity, Total Hemoglobin, Blood Volume, Heart Volume and Pulse Rate in Recumbent and Upright Positions1. *Acta Physiologica*, 50(1), 72-83.
- Ingle, L. (2008). Prognostic value and diagnostic potential of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 10(2), 112-118.

- Ingle, L., Sloan, R., Carroll, S., Goode, K., Cleland, J. G., & Clark, A. L. (2011). Prognostic significance of different measures of the ventilation- carbon dioxide relation in patients with suspected heart failure. *European journal of heart failure*, 13(5), 537-542.
- Ishwaran, H., Blackstone, E. H., Pothier, C. E., & Lauer, M. S. (2004). Relative risk forests for exercise heart rate recovery as a predictor of mortality. *Journal of the American Statistical Association*, 99(467), 591-600.
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of consulting and clinical psychology*, 59(1), 12.
- Jaussaud, J., & Douard, H. (2011). Usefulness of the lowest VE/VCO<sub>2</sub> ratio measured during exercise in heart failure. *European journal of heart failure*, 13(7), 809-809.
- Jones, N., Summers, E., & Killian, K. (1989). Influence of age and stature on exercise capacity during incremental cycle ergometry in men and women. *American Review of Respiratory Disease*, 140(5), 1373-1380. doi:10.1164/ajrccm/140.5.1373
- Kjellberg, S. R., Rudhe, U., & Sjöstrand, T. (1949a). The amount of hemoglobin (blood volume) in relation to the pulse rate and heart volume during work. *Acta Physiologica*, 19(2- 3), 152-169.
- Kjellberg, S. R., Rudhe, U., & Sjöstrand, T. (1949b). Increase of the amount of hemoglobin and blood volume in connection with physical training. *Acta Physiologica*, 19(2- 3), 146-151.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., & Mehra, M. R. (2004). Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *The American journal of cardiology*, 93(5), 588-593.
- Loftin, M., Sothorn, M., Abe, T., & Bonis, M. (2016). Expression of VO<sub>2</sub>peak in Children and Youth, with Special Reference to Allometric Scaling. *Sports Medicine*, 46(10), 1451-1460.
- Loftin, M., Sothorn, M., Trosclair, L., O'hanlon, A., Miller, J., & Udall, J. (2001). Scaling Vo<sub>2</sub> Peak in Obese and Non- obese Girls. *Obesity research*, 9(5), 290-296.
- Loftin, M., Sothorn, M., Warren, B., & Udall, J. (2004). Comparison of VO<sub>2</sub> peak during treadmill and cycle ergometry in severely overweight youth. *Journal of sports science & medicine*, 3(4), 554.
- Lytrivi, I. D., Blume, E. D., Rhodes, J., Dillis, S., Gauvreau, K., & Singh, T. P. (2013). Prognostic value of exercise testing during heart transplant evaluation in children. *Circulation: Heart Failure*, 6(4), 792-799.
- Machado, F. A., & Denadai, B. S. (2011). Validity of maximum heart rate prediction equations for children and adolescents. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 97(2), 136-140.
- Mahon, A. D., Marjerrison, A. D., Lee, J. D., Woodruff, M. E., & Hanna, L. E. (2010). Evaluating the prediction of maximal heart rate in children and adolescents. *Research quarterly for exercise and sport*, 81(4), 466-471.

- Malina, R. M., Bouchard, C., & Bar-Or, O. (2004). *Growth, maturation, and physical activity*: Human Kinetics.
- Mancini, D. M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L. H., & Wilson, J. R. (1991). Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*, 83(3), 778-786.
- Mandadzhieva, S., Marinov, B., Kostianev, S., & Turnovska, T. (2005). Anthropometric and cardiopulmonary parameters in Bulgarian and Romany children: cross-sectional study. *Croatian Medical Journal*, 46(2), 294-301.
- Manlhiot, C., Millar, K., Golding, F., & McCrindle, B. W. (2010). Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatric cardiology*, 31(2), 242-249.
- Marinov, B., & Kostianev, S. (2003). Exercise performance and oxygen uptake efficiency slope in obese children performing standardized exercise. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 27(2-3), 59-64.
- Marinov, B., Kostianev, S., & Turnovska, T. (2000). Ventilatory response to exercise and rating of perceived exertion in two pediatric age groups. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 25(3-4), 93-98.
- Marinov, B., Kostianev, S., & Turnovska, T. (2002). Modified treadmill protocol for evaluation of physical fitness in pediatric age group--comparison with Bruce and Balke protocols. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 27(2-3), 47-51.
- Marinov, B., Mandadzhieva, S., & Kostianev, S. (2007). Oxygen-uptake efficiency slope in healthy 7-to 18-year-old children. *Pediatric Exercise Science*, 19(2), 159-170.
- Martin, R. D., Genoud, M., & Hemelrijk, C. K. (2005). Problems of allometric scaling analysis: examples from mammalian reproductive biology. *Journal of Experimental Biology*, 208(9), 1731-1747.
- Mawad, W., Drolet, C., Dahdah, N., & Dallaire, F. (2013). A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(1), 29-37.
- McManus, A. M., Chung Yung, T., & Leung, M. P. (2004). Peak oxygen uptake in relation to age, sex, and maturation in Hong Kong Chinese children. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association*, 16(5), 602-605. doi:10.1002/ajhb.20061
- Menon, S. C., Kaza, A. K., & Puchalski, M. D. (2012). Effect of ventricular size and function on exercise performance and the electrocardiogram in repaired tetralogy of Fallot with pure pulmonary regurgitation. *Annals of pediatric cardiology*, 5(2), 151.
- Mercier, J., Varray, A., Ramonatxo, M., Mercier, B., & Préfaut, C. (1991). Influence of anthropometric characteristics on changes in maximal exercise ventilation and breathing pattern during growth in boys. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 63(3), 235-241.

- Meyer, T., Faude, O., Scharhag, J., Urhausen, A., & Kindermann, W. (2004). Is lactic acidosis a cause of exercise induced hyperventilation at the respiratory compensation point? *British journal of sports medicine*, 38(5), 622-625.
- Miles, D. S., Critz, J. B., & Knowlton, R. G. (1980). Cardiovascular, metabolic, and ventilatory responses of women to equivalent cycle ergometer and treadmill exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 12(1), 14-19.
- Miller, M. R., Quanjer, P. H., Swanney, M. P., Ruppel, G., & Enright, P. L. (2011). Interpreting Lung Function Data Using 80% Predicted and Fixed Thresholds Misclassifies More Than 20% of Patients. *Chest*, 139(1), 52-59. doi:10.1378/chest.10-0189
- Myers, J., Arena, R., Franklin, B., Pina, I., Kraus, W., McInnis, K., & Balady, G. (2009). Recommendations for clinical exercise laboratories. *Circulation*, 119(24), 3144-3161.
- Myers, J., Buchanan, N., Walsh, D., Kraemer, M., McAuley, P., Hamilton-Wessler, M., & Froelicher, V. F. (1991). Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(6), 1334-1342.
- Myers, J., Walsh, D., Buchanan, N., & Froelicher, V. F. (1989). Can maximal cardiopulmonary capacity be recognized by a plateau in oxygen uptake? *Chest*, 96(6), 1312-1316.
- Nagano, Y., Baba, R., Kuraishi, K., Yasuda, T., Ikoma, M., Nishibata, K., . . . Nagashima, M. (1998). Ventilatory control during exercise in normal children. *Pediatric research*, 43(5), 704-707.
- Nes, B. M., Janszky, I., Wisløff, U., Støylen, A., & Karlsen, T. (2013a). Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT Fitness Study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23(6), 697-704.
- Nes, B. M., Osthus, I. B., Welde, B., Aspenes, S. T., & Wisloff, U. (2013b). Peak oxygen uptake and physical activity in 13- to 18-year-olds: the Young-HUNT study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45(2), 304-313. doi:10.1249/MSS.0b013e318271ae4d
- Nevill, A. M. (1994). The need to scale for differences in body size and mass: an explanation of Kleiber's 0.75 mass exponent. *Journal of Applied Physiology*, 77(6), 2870-2873.
- Nevill, A. M. (1997). The appropriate use of scaling techniques in exercise physiology. *Pediatric Exercise Science*, 9(4), 295-298.
- Nevill, A. M., Bate, S., & Holder, R. L. (2005). Modeling physiological and anthropometric variables known to vary with body size and other confounding variables. *American Journal of Physical Anthropology*, 128(S41), 141-153.
- Nevill, A. M., Holder, R. L., Baxter-Jones, A., Round, J. M., & Jones, D. A. (1998). Modeling developmental changes in strength and aerobic power in children. *Journal of Applied Physiology*, 84(3), 963-970.
- O'meagher, S., Munoz, P. A., Alison, J. A., Young, I. H., Tanous, D. J., Celermajer, D. S., & Puranik, R. (2012). Exercise capacity and stroke volume are preserved late after tetralogy repair, despite severe right ventricular dilatation. *Heart*, 98(21), 1595-1599.

- O'Neill, J. O., Young, J. B., Pothier, C. E., & Lauer, M. S. (2005). Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving  $\beta$ -blockers. *Circulation*, 111(18), 2313-2318.
- Palange, P., Ward, S., Carlsen, K., Casaburi, R., Gallagher, C., Gosselink, R., . . . Singh, S. (2007). Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *European Respiratory Journal*, 29(1), 185-209.
- Paridon, S. M., Alpert, B. S., Boas, S. R., Cabrera, M. E., Caldara, L. L., Daniels, S. R., . . . Rhodes, J. (2006). Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*, 113(15), 1905-1920.
- Paridon, S. M., Mitchell, P. D., Colan, S. D., Williams, R. V., Blafox, A., Li, J. S., . . . Rhodes, J. (2008). A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(2), 99-107.
- Ponikowski, P., Francis, D. P., Piepoli, M. F., Davies, L. C., Chua, T. P., Davos, C. H., . . . Coats, A. J. (2001). Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*, 103(7), 967-972.
- Prioux, J., Ramonatxo, M., Mercier, J., Granier, P., Mercier, B., & Prefaut, C. (1997). Changes in maximal exercise ventilation and breathing pattern in boys during growth: A mixed cross-sectional longitudinal study. *Acta Physiologica*, 161(4), 447-458.
- Robergs, R. A., & Landwehr, R. (2002). The surprising history of the "HRmax = 220-age" equation. *Journal of Exercise Physiology Online*, 5(2), 1-10.
- Rodrigues, A. N., Perez, A. J., Carletti, L., Bissoli, N. S., & Abreu, G. R. (2006). Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *Jornal de Pediatria*, 82(6), 426-430. doi:10.2223/jped.1533
- Rogowski, M. P., Guilkey, J. P., Stephens, B. R., Cole, A. S., & Mahon, A. D. (2012). The influence of maturation on the oxygen uptake efficiency slope. *Pediatric Exercise Science*, 24(3), 347-356.
- Rosenthal, M., & Bush, A. (2000). Ventilatory variables in normal children during rest and exercise. *European Respiratory Journal*, 16(6), 1075-1083.
- Rowell, L. B., Taylor, H. L., Simonson, E., & Carlson, W. S. (1965). The physiologic fallacy of adjusting for body weight in performance of the Master two-step test. *American heart journal*, 70(4), 461-465.
- Rowland, T. (2005). *Children's exercise physiology*: Human Kinetics Champaign, IL.
- Rowland, T. W. (1991). "Normalizing" maximal oxygen uptake, or the search for the Holy Grail (per kg). *Pediatric Exercise Science*, 95-102.
- Rowland, T. W., & Cunningham, L. N. (1992). Oxygen uptake plateau during maximal treadmill exercise in children. *Chest*, 101(2), 485-489.
- Royston, P. (1991). Constructing time-specific reference ranges. *Statistics in medicine*, 10(5), 675-690.



- Shetler, K., Marcus, R., Froelicher, V. F., Vora, S., Kalisetti, D., Prakash, M., . . . Myers, J. (2001). Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), 1980-1987.
- Silva, V. A. P. d., Bottaro, M., Justino, M. A., Ribeiro, M. M., Lima, R. M., & Oliveira, R. J. d. (2007). Maximum heart rate in Brazilian elderly women: comparing measured and predicted values. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 88(3), 314-320.
- Simonson, E. (1963). Use of the electrocardiogram in exercise tests. *American heart journal*, 66(4), 552-565.
- Singh, T. P., Rhodes, J., & Gauvreau, K. (2008). Determinants of heart rate recovery following exercise in children. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(4), 601-605.
- Solberg, H. E. (2004). The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 42(7), 710-714.
- Sprague, S., Matta, J. M., Bhandari, M., & Investigators, A. T. H. A. C. (2009). Multicenter collaboration in observational research: improving generalizability and efficiency. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 91(Supplement\_3), 80-86.
- Stelken, A. M., Younis, L. T., Jennison, S. H., Miller, D. D., Miller, L. W., Shaw, L. J., . . . Chaitman, B. R. (1996). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 27(2), 345-352.
- Tabet, J.-Y., Beauvais, F., Thabut, G., Tarti re, J.-M., Logeart, D., & Cohen-Solal, A. (2003). A critical appraisal of the prognostic value of the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 10(4), 267-272.
- Takken, T., Blank, A. C., Hulzebos, E., van Brussel, M., Groen, W. G., & Helders, P. J. (2009). Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: (contra)indications and interpretation. *Netherlands Heart Journal*, 17(10), 385-392.
- Takken, T., Bongers, B. C., van Brussel, M., Haapala, E., & Hulzebos, E. H. (2017). Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. *Annals of the American Thoracic Society*(ja).
- Ten Harkel, A. D., Takken, T., Van Osch-Gevers, M., & Helbing, W. A. (2011). Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 18(1), 48-54. doi:10.1097/HJR.0b013e32833cca4d
- Trowbridge, C. A., Gower, B. A., Nagy, T. R., Hunter, G. R., Treuth, M. S., & Goran, M. I. (1997). Maximal aerobic capacity in African-American and Caucasian prepubertal children. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(4), E809-E814.

- Turley, K. R., & Wilmore, J. H. (1997). Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 948-957.
- Urbina, E. M., Gidding, S. S., Bao, W., Pickoff, A. S., Berdusis, K., & Berenson, G. S. (1995). Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 91(9), 2400-2406.
- Verschuren, O., Maltais, D. B., & Takken, T. (2011). The 220- age equation does not predict maximum heart rate in children and adolescents. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(9), 861-864.
- Vincent, W. J., & Weir, J. P. (1999). *Statistics in kinesiology* (Vol. 142): Human Kinetics Champaign, IL.
- Wahlund, H. (1948). Determination of the Physical Working Capacity. A Physiological and Clinical Study with special reference to Standardization of Cardio-Pulmonary Functional Tests. *Acta medica scandinavica*, 132(Suppl. 215).
- Washington, R. L., van Gundy, J. C., Cohen, C., Sondheimer, H. M., & Wolfe, R. R. (1988). Normal aerobic and anaerobic exercise data for North American school-age children. *The Journal of pediatrics*, 112(2), 223-233.
- Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y., Stringer, W. W., & Whipp, B. J. (2005). Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(7), 52-131.
- Weisman, I. M., & Zeballos, R. J. (2002). *Clinical exercise testing* (Vol. 32): Karger Medical and Scientific Publishers.
- Welsman, J. R., & Armstrong, N. (2000). Statistical techniques for interpreting body size-related exercise performance during growth. *Pediatric Exercise Science*, 12(2), 112-127.
- Welsman, J. R., Armstrong, N., Nevill, A. M., Winter, E. M., & Kirby, B. J. (1996). Scaling peak VO<sub>2</sub> for differences in body size. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28(2), 259-265.
- Wensel, R., Opitz, C. F., Anker, S. D., Winkler, J., Höffken, G., Kleber, F. X., . . . Ewert, R. (2002). Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 106(3), 319-324.
- Williams, J., Armstrong, N., Winter, E., & Crichton, N. (1992). Changes in peak oxygen uptake with age and sexual maturation in boys: Physiological fact or statistical anomaly. *Children and Exercise XVI, Masson, Paris*, 35-37.

## ANNEXE A

OPEN



... Published ahead of Print

**New Reference Values for Cardiopulmonary Exercise Testing in Children**

Joel Blanchard<sup>1,3</sup>, Samuel Blais<sup>1</sup>, Philippe Chetaille<sup>2</sup>, Michele Bisson<sup>2</sup>, François P. Counil<sup>1</sup>,  
Thelma H. Girard<sup>2</sup>, Jade Berbari<sup>1</sup>, Pierre Boulay<sup>3</sup>, and Frederic Dallaire<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, and Sherbrooke University Hospital Research Center, Sherbrooke, Canada; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Mother-Child Sun Center, CHU of Quebec City, and Research Center of the Quebec City Hospital Center, Laval University, Quebec City, Canada; and <sup>3</sup>Faculty of Physical Activity Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

Accepted for Publication: 5 January 2018

*Medicine & Science in Sports & Exercise*, Published ahead of Print contains articles in unedited manuscript form that have been peer reviewed and accepted for publication. This manuscript will undergo copyediting, page composition, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered that could affect the content.

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health on behalf of the American College of Sports Medicine

## ANNEXE B

### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE (MINEURS)

<b>Titre du projet:</b>	Tétralogie de Fallot et épreuves d'effort cardiopulmonaires : identification de facteurs de risque précoces et amélioration du processus décisionnel dans le remplacement de la valve pulmonaire – Phase 1 : Valeurs de référence pour les épreuves d'effort cardiopulmonaires chez l'enfant et l'adolescent
<b>Organisme subventionnaire :</b>	Fonds de démarrage du Dr Frédéric Dallaire (Université de Sherbrooke, FMSS, CRCELB et département de pédiatrie) et Fondation des Étoiles.
<b>Chercheur principal:</b>	Dr Frédéric Dallaire M.D. Ph.D. Département de pédiatrie Professeur adjoint, FMSS, Université de Sherbrooke
<b>Chercheur(s) associé(s):</b>	Dr François-Pierre Counil, Professeur adjoint, Université de Sherbrooke Dr Daniel Curnier, Professeur adjoint, Université de Montréal

---

#### POUR INFORMATION

**Du lundi au vendredi entre 8h et 16h**

M.Jade Berbari : assistant de recherche,

Nous sollicitons la participation de votre enfant à un projet de recherche parce que nous voulons recruter des sujets sains pour un test diagnostique afin d'établir des valeurs de référence (ce qui est attendu dans une population normale). Ces valeurs de référence pourraient aider à améliorer le traitement de diverses conditions cardiopulmonaires chez les enfants et les adolescents. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Si vous acceptez que votre enfant participe au projet de recherche, vous devrez signer le formulaire de consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les risques et inconvénients ainsi que les avantages, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

#### **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE**

Nous désirons recruter 360 participant(e)s âgé(e)s entre 12 et 17 ans pour cette étude. Nous voulons demander à ces sujets sains de participer à un test qui mesure leur capacité à faire un effort physique : l'épreuve d'effort cardiopulmonaire (souvent appelé  $VO_2$  max). Les valeurs obtenues, provenant d'une population saine qui devrait nous fournir des valeurs «normales», seront utilisées pour établir des valeurs de référence pour ce test. Connaissant ces valeurs de référence, nous pourrions, dans le futur, mieux identifier les patient(e)s ayant des tests d'effort anormaux et ainsi aider à la recherche et au traitement de diverses conditions cardiopulmonaires. Les valeurs existantes pour ce test sont biaisées par plusieurs facteurs et notre méthode d'analyse statistique permettra d'obtenir des valeurs de référence solides.

#### **DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE**

Si vous et votre enfant acceptez de participer à l'étude, vous n'aurez qu'à vous présenter une seule fois au CHUS. La durée totale de la visite est d'environ 2 heures. Vous n'aurez pas à vous déplacer pour une visite de suivi.

Les procédures et instruments utilisés se veulent non-invasifs (aucune piqure ou prise de sang) et sont couramment utilisés dans l'évaluation des patient(e)s au service de cardiologie du CHUS. Voici une liste des tests et procédures qui seront réalisés pendant votre visite:

- 1) **Questionnaire** (25 minutes): Un premier questionnaire sera utilisé pour obtenir les informations personnelles et les coordonnées des participants (la date de naissance, adresse, etc.). Un second questionnaire sera ensuite administré par un membre de l'équipe de recherche. Nous poserons une série de questions générales (sexe, âge, etc.), suivies de questions portant sur les antécédents médicaux, la prise de médicament et les habitudes d'activité physique de votre enfant. Finalement, nous demanderons à votre enfant de répondre à un questionnaire personnel permettant de déterminer son stade pubertaire et ses habitudes de consommation de tabac, d'alcool et drogues. Ces données sont importantes pour l'étude, car le développement pubertaire des participant(e)s a un effet sur la capacité à faire un effort physique. Ce questionnaire consiste en une série de dessins représentant les stades du développement des organes génitaux et des seins. Nous expliquerons le contenu de ce questionnaire à votre enfant avant de nous retirer afin de lui permettre d'encercler secrètement les schémas représentant le mieux son développement pubertaire. De plus, la consommation de substances est un point important à considérer lors de l'analyse des tests à l'effort. Nous ne serons pas présents lors de cette partie du questionnaire et demanderons à l'enfant de glisser cette partie du questionnaire dans une enveloppe qui ne sera ouverte que lors du traitement des données de l'étude. Les participant(e)s auront le choix de répondre ou non aux questions. Nous vous demanderons également de ne pas être présent lors de cette partie du questionnaire. Vous pourrez consulter le questionnaire avant que votre enfant réponde, mais vous ne pourrez pas voir les réponses données par votre enfant. Par votre consentement, vous acceptez que cette partie du questionnaire demeure confidentielle. Si les réponses données par votre enfant relativement à sa consommation de substances laissent croire que sa santé est en danger, les informations seront transmises à son médecin traitant, tel que prévu par la loi. Le questionnaire durera environ 25 minutes.
- 2) **Mesure de la taille, du poids et de la composition corporelle des participant(e)s** (5 minutes). Votre enfant sera pesé et mesuré. Nous mesurerons aussi son tour de taille et nous utiliserons une balance à

impédance certifiée pour estimer la proportion de muscles, de gras et d'eau de son corps.

- 3) **Examen physique cardiaque et pulmonaire complet** (10 minutes).  
Un médecin ou un résident en médecine membre du Collège des Médecins du Québec auscultera chaque participant(e)s pour s'assurer qu'il n'y a pas risque à participer à l'épreuve d'effort. Si un élément du questionnaire médical ou de l'examen physique laissait croire à une possible contre-indication à l'épreuve d'effort, votre enfant sera évalué de manière approfondie par un cardiologue pédiatre. Ce dernier devra donner son accord avant de procéder à l'épreuve d'effort. Si un problème de santé est décelé à cette étape, l'épreuve d'effort n'aura pas lieu et votre enfant sera promptement référé pour complément d'évaluation et prise en charge médicale appropriée.
- 4) **Épreuve d'effort cardiopulmonaire** (30 minutes): Nous demanderons aux participant(e)s de pédaler sur un vélo stationnaire tout en portant un masque, des détecteurs de l'activité électrique du cœur, et des capteurs autocollants placés sur une cuisse et dans le dos. Le masque recouvre la bouche et le nez, mais ne gêne pas l'échange d'air et permet ainsi au participant de respirer normalement et sans contrainte. Ce masque permet de mesurer la consommation d'oxygène pendant l'effort. Les détecteurs de l'activité électrique du cœur seront placés à la surface de la peau au niveau de la poitrine, du dos et de l'abdomen. La bande autocollante envoie une lumière infrarouge inoffensive afin de mesurer le contenu en oxygène des muscles et des reins. Lors de l'exercice, la résistance des pédales à laquelle feront face les participant(e)s augmentera lentement avec le temps. Les participant(e)s seront encouragé(e)s à pédaler aussi longtemps qu'ils en sont capables. Le test est arrêté lorsque la consommation maximale en oxygène est atteinte ou quand le (la) patient(e) désire arrêter le test. L'épreuve d'effort durera environ 30-35 minutes, soit 20 minutes de préparation et entre 8 et 12 minutes d'exercice sur le vélo stationnaire.

Les données recueillies ne seront pas divulguées sur le dossier médical de votre enfant sauf si une condition cardiopulmonaire nécessitant un suivi clinique est identifiée par le test.

#### **COLLABORATION DU PARTICIPANT**

Le (la) participant(e) devrait manger un bon repas quelques heures avant le test d'effort et bien s'hydrater, en prévision d'un exercice physique court, mais

intense. De plus, le (la) participant(e) devrait s'habiller en prévision d'une activité physique (vêtements de sport). Pour le test, nous visons que le (la) participant(e) tente d'atteindre son effort maximal. Comme pour tout effort intense, il se peut que le (la) participant(e) ressente un inconfort au niveau des jambes ou de la respiration. Le personnel de l'étude ne forcera en aucun cas la poursuite du test si votre enfant désire arrêter, mais il sera encouragé à continuer s'il est capable et s'il le désire.

### **RISQUES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DE VOTRE ENFANT AU PROJET DE RECHERCHE**

L'épreuve d'effort cardiopulmonaire est utilisée couramment par les cardiologues et les pneumologues pour évaluer les patient(e)s avec problèmes cardiaques ou pulmonaires. Il s'agit d'un examen très sécuritaire. Les épreuves d'effort comportent cependant un faible risque de blessures physiques superficielles ou musculaires liées à l'utilisation du vélo stationnaire (coupures, contusions, étirements ou claquages musculaires, etc.). Ce risque sera limité par une bonne supervision du personnel médical et par une explication de l'utilisation correcte de l'équipement aux participant(e)s. De plus, les épreuves d'effort cardiopulmonaires comportent un risque faible de développer un trouble du rythme cardiaque à l'effort chez un (une) patient(e) avec une malformation cardiaque ou un trouble du rythme cardiaque non diagnostiqué. Ce risque sera minimisé par le questionnaire sur les antécédents médicaux, la surveillance de l'activité cardiaque de base et un examen physique cardiaque complet. Tout(e) participant(e) avec un diagnostic de maladie cardiaque ou pulmonaire, ou tout(e) patient(e) avec des symptômes ou des doutes sur sa santé cardiovasculaire sera préalablement évalué par un cardiologue pédiatre spécialiste en épreuve d'effort. Pour une question de sécurité et de prévention, un équipement de réanimation complet est en permanence dans la salle et un médecin habilité en réanimation pédiatrique avancée est présent en tout temps lors des épreuves d'effort. Tout(e) patient(e) avec une anomalie à son épreuve d'effort sera promptement référé(e) à un cardiologue pédiatrique pour un complément d'investigation.

### **INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DE VOTRE ENFANT AU PROJET DE RECHERCHE**

Le déplacement et le temps requis pour participer à l'étude peuvent constituer un inconvénient pour vous et votre enfant. La durée du test sera minimisée le plus possible. De plus, l'épreuve d'effort cardiopulmonaire peut causer un inconfort, surtout pour les participant(e)s qui ne sont pas



habitué(e)s à une activité physique intense. Le port du masque pendant l'effort peut être inconfortable et certaines personnes peuvent se sentir oppressées, surtout lorsqu'elles sont essouffées. Il sera en tout temps permis aux participant(e)s qui ne se sentent pas bien d'enlever le masque.

## **AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE LA PARTICIPATION DE VOTRE ENFANT AU PROJET DE RECHERCHE**

Votre enfant ne retirera aucun bénéfice personnel de sa participation à ce projet de recherche. Toutefois, les résultats obtenus pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine de la cardiologie pédiatrique.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DU PROJET DE RECHERCHE**

La participation de votre enfant à ce projet de recherche est volontaire. Vous et votre enfant êtes donc libres de refuser d'y participer. Vous pouvez également demander qu'il soit retiré de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de refuser que votre enfant participe à ce projet de recherche ou de l'en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels votre enfant a droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai. Si vous retirez votre enfant de l'étude ou s'il en est retiré, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

## **ARRÊT DU PROJET DE RECHERCHE**

Le chercheur responsable de l'étude, et le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS peuvent mettre fin à la participation de votre enfant, sans votre consentement, pour les raisons suivantes :

- Si le chercheur responsable du projet ou le personnel médical présent lors du test d'effort pensent que cela est dans son meilleur intérêt;
- S'il ne respecte pas les consignes du projet de recherche;
- S'il existe des raisons administratives d'abandonner l'étude.

**CONFIDENTIALITÉ**

Durant la participation de votre enfant à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements le concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans ses dossiers médicaux concernant son état de santé passé et présent, ses habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qu'il aura à subir durant ce projet. Son dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que son nom, date de naissance, sexe et origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver l'identité de votre enfant et la confidentialité des renseignements, il ne sera identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant le nom de votre enfant à son dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire. Les données de recherche seront conservées pendant 10 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de l'identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, le dossier de recherche de votre enfant ainsi que ses dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS, par l'établissement ou par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, le nom et prénom de votre enfant, ses coordonnées et la date de début et de fin de sa participation au projet, seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter le dossier de recherche de votre enfant pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée, ceci exclut les données du questionnaire personnel tel que mentionné ci-haut.

## **COMPENSATION**

Vous ne recevrez aucune compensation pour la participation de votre enfant à ce projet de recherche sauf pour le stationnement qui vous sera remboursé

## **DROITS DU PARTICIPANT ET INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si votre enfant devait subir quelque préjudice que ce soit dû à sa participation au projet de recherche, il recevra tous les soins et services requis par son état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant qu'il participe à cette étude, vous ne renoncez pour lui à aucun de ses droits ni ne libérez les chercheurs, le commanditaire ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civile et professionnelle.

## **FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE**

Le chercheur a reçu des Fonds de démarrage provenant de la Faculté de médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke, du CRC Étienne-Lebel, du département de pédiatrie du CHUS et de la Fondation des Étoiles pour mener à bien ce projet de recherche.

## **PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions concernant la participation de votre enfant au projet de recherche SVP vous référez à l'encadré de la page 1.

Pour toute question concernant les droits de votre enfant en tant que participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec la Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services du CHUS au numéro suivant : 819-346-1110, poste 14525.

## **SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES**

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité, vous pouvez communiquer avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au numéro 819-346-1110, poste 12856.

## CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de la participation de mon enfant au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Je consens librement et volontairement à ce que mon enfant participe à ce projet.

<b>Nom de l'enfant</b> (lettres moulées)	<b>Assentiment de l'enfant capable de comprendre la nature du projet</b> (signature)	<b>Date</b>
---	---	-------------

Assentiment verbal de l'enfant incapable de signer, mais capable de comprendre la nature de ce projet :      ☐ OUI      ☐ NON

<b>Nom du titulaire de l'autorité parentale</b> (lettres moulées)	<b>Signature du titulaire de l'autorité parentale</b>	<b>Date</b>
--	---	-------------

<b>Nom de la personne qui obtient le consentement</b> (lettres moulées)	<b>Signature de la personne qui obtient le consentement</b>	<b>Date</b>
--	---	-------------

## ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au titulaire de l'autorité parentale du participant les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le titulaire avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à la participation de son enfant, et ce, sans préjudice.

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre copie signée au titulaire de l'autorité parentale du participant à la recherche.

Frédéric Dallaire

<b>Nom du chercheur</b> (lettres moulées)	<b>Signature du chercheur</b>	<b>Date</b>
--	-------------------------------	-------------

## **ANNEXE C**

### **Tétralogie de Fallot et épreuves d'effort cardiopulmonaires : identification de facteurs de risque précoces et amélioration du processus décisionnel dans le remplacement de la valve pulmonaire**

#### **Appendice C – Questionnaire Nominal**

##### **Investigateur principal**

Dr Frédéric Dallaire, M.D. Ph.D.

Département de pédiatrie

Professeur adjoint, FMSS, Université de Sherbrooke

##### **Co-investigateurs (phase I)**

Jade Berbari, assistant de recherche

François-Pierre Counil, professeur adjoint, Université de Sherbrooke

Daniel Curnier, professeur adjoint, Université de Montréal

Université de Sherbrooke

Octobre 2013

Version 2.2

**QUESTIONNAIRE NOMINAL****PARTICIPANT :** |\_|\_|-|\_|-|\_|\_|\_|\_|**DATE :** |\_|\_| / |\_|\_| / 201|\_|

**Questionnaire nominal**

J'ai besoin de vous poser des questions sur vos coordonnées avant d'aller plus loin. Ces informations resteront toujours confidentielles.

1) Nom du participant : \_\_\_\_\_

Prénom du participant : \_\_\_\_\_

2) Quelle est votre date de naissance (jj/mm/aaaa)?

|\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

3) Quelle est votre adresse de résidence ?

Adresse : \_\_\_\_\_

Rue : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Province : \_\_\_\_\_

Code postal : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|

4) Quel est votre numéro de téléphone ?

(|\_|\_|) |\_|\_|-|\_|\_|\_|

5) Êtes-vous suivi par un médecin de famille ? *(Ces renseignements serviront à transmettre des résultats de tests anormaux qui nécessitent un suivi médical. Votre approbation est requise avant de transmettre de l'information à votre médecin.)*

Si oui :

Oui ☐ Non ☐

Nom et prénom : \_\_\_\_\_

Clinique de pratique : \_\_\_\_\_

6) Quel est le numéro d'urgence pour vous joindre ?

(|\_|\_|) |\_|\_|-|\_|\_|\_|

## ANNEXE D

### FORMULAIRE D'EXPOSÉ DE CAS

PARTICIPANT : |\_|\_|-|\_|-|\_|\_|\_|\_|

DATE : |\_|\_| / |\_|\_| / 201|\_|



**INFORMATIONS DE BASE**

- 1) Site 
☐ CHUS  
☐ Saint-Justine  
☐ CHUL  
☐ CSUM
- 2) Phase 
☐ Valeurs de référence  
☐ Tétralogie de Fallot
- 3) Observateur ayant fait la collecte des données : 
☐ SB (Samuel Blais)  
☐ JB (Jade Berbari)  
☐ FD (Frédéric Dallaire)  
☐ Stagiaire : \_\_\_\_\_
- 4) Le projet a été expliqué au participant ainsi que les risques et les avantages qu'il comporte. Par la suite, le consentement éclairé du parent ou tuteur légal et de l'enfant ont été recueillis. 
☐ Oui  
☐ Non

**QUESTIONNAIRE SOCIODÉMOGRAPHIQUE**

J'aimerais vous poser quelques questions à propos de votre âge, sexe et ethnité.

- 5) Quel âge avez-vous ? |\_|\_| ans
- 6) Quel est votre sexe ? 
☐ Masculin  
☐ Féminin
- 7) Quelle est votre origine ethnique ? (vous pouvez appartenir à un ou plusieurs groupes) Notez que cette question est optionnelle, vous pouvez refuser de répondre Si cette question vous rend mal à l'aise.
- Encerclez toutes les réponses appropriées.
- ☐ Caucasien (blanc)  
☐ Sud-asiatique (ex : indien, pakistanais)  
☐ Chinois  
☐ Noir  
☐ Philippin  
☐ Latino-américain  
☐ Arabe  
☐ Asiatique du sud-est  
☐ Asiatique occidental  
☐ Coréen  
☐ Japonais  
☐ Autre (précisez) \_\_\_\_\_  
☐ Refus de répondre / Ne sais pas

**QUESTIONNAIRE MÉDICAL**

J'aimerais vous poser des questions sur votre santé cardiopulmonaire actuelle ainsi que votre historique médical et votre prise de médicaments.

- 8) Avez-vous des problèmes de santé diagnostiqués par un médecin, ou pour lesquels vous êtes suivi régulièrement ? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Si oui, lesquels ?

Problème 1 : \_\_\_\_\_

- Êtes-vous suivi par un pneumologue ou cardiologue pour ce problème? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Problème 2 : \_\_\_\_\_

- Êtes-vous suivi par un pneumologue ou cardiologue pour ce problème? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Problème 3 : \_\_\_\_\_

- Êtes-vous suivi par un pneumologue ou cardiologue pour ce problème? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Problème 4 : \_\_\_\_\_

- Êtes-vous suivi par un pneumologue ou cardiologue pour ce problème? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

Problème 5 : \_\_\_\_\_

- Êtes-vous suivi par un pneumologue ou cardiologue pour ce problème? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

- 9) Êtes-vous en attente d'un des examens suivants : (échographie cardiaque, ECG, Holter, Tapis roulant, test de fonction respiratoire) ? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

- 10) Lors d'efforts physiques, avez-vous déjà ressenti un malaise suffisamment intense pour vous forcer à arrêter ? ☐ Oui  
☐ Non  
☐ Ne sais pas

- 11) Est-ce qu'un Médecin ou autre soignant vous a diagnostiqué un des problèmes suivants ?

	Oui	Non	Ne sais pas
Hypertension pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiomyopathie hypertrophique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiomyopathie dilatée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sténose aortique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie coronarienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome du long QT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arythmie cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asthme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MÉDICATION**

- 12) Veuillez dresser la liste de tous les médicaments que vous prenez sur une base régulière ou avez pris durant le dernier mois.

Aucun médicament ☐

	Médicament	Dose	Fréquence
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

**EXAMEN PHYSIQUE**

Examen physique du participant par MD fait ?

☐ Oui

☐ Non

Quel MD a fait l'examen physique ?

☐ Frédéric Dallaire

☐ Sylvie Lafrenaye

☐ François-Pierre Counil

☐ Autre : \_\_\_\_\_

Y a-t-il présence de signes inquiétants à l'examen physique selon le MD ?

☐ Oui

☐ Non

Suite à un questionnaire ou un examen physique laissant croire à une possible contre-indication, le participant a-t-il été examiné par un cardiologue pédiatre ?

☐ Oui

☐ Non

Le cas échéant, le cardiologue a donné son accord au test.

☐ Oui

☐ Non

Commentaires du MD:

---



---



---



---



---

Signature du MD pour l'E/P : \_\_\_\_\_

Signature du cardiologue : \_\_\_\_\_

### **QUESTIONNAIRE ACTIVITÉ PHYSIQUE**

J'aimerais vous poser des questions sur vos activités physiques. Les questions porteront sur vos activités de déplacement, de loisirs et sur vos habitudes sédentaires.

#### **Athlète**

« Nous définissons un athlète compétitif comme quelqu'un participant à une équipe ou un sport individuel d'élite qui requiert des compétitions régulières, des entraînements systématiques et généralement intenses et qui tient en importance l'excellence et l'accomplissement. Les participants pratiquant des sports d'équipe de loisir avec des compétitions occasionnelles ne sont pas considérés comme des athlètes de haut niveau. »

- 13) Selon la définition ci-dessus, vous considérez-vous comme étant un athlète de haut niveau ?
- ☐ Oui
  - ☐ Non
  - ☐ Ne sais pas

#### **Activités de déplacement**

- 14) Habituellement, de quelle façon vous rendez-vous au travail/école?
- ☐ En voiture
  - ☐ En autobus
  - ☐ En vélo
  - ☐ A pied
  - ☐ Autre

Si autre, préciser : \_\_\_\_\_

- 15) Lorsque vous avez le choix entre l'escalier et l'ascenseur (ou l'escalier roulant), vous prenez l'escalier.
- ☐ Tout le temps
  - ☐ La majorité du temps
  - ☐ Environ la moitié du temps
  - ☐ Peu souvent
  - ☐ Presque jamais
  - ☐ Jamais

Activités de loisirs

- 16) Au cours des 3 derniers mois, avez-vous fait les activités suivantes ?

Cochez toutes les réponses appropriées.

- ☐ Marche pour faire de l'exercice
- ☐ Jardinage ou travaux à l'extérieur
- ☐ Natation
- ☐ Bicyclette
- ☐ Danse moderne ou danse sociale
- ☐ Exercices à la maison
- ☐ Hockey sur glace
- ☐ Patinage sur glace
- ☐ Patins à roues alignées
- ☐ Jogging ou course
- ☐ Golf
- ☐ Exercices dirigés ou aérobie
- ☐ Ski alpin ou planche à neige
- ☐ Quilles
- ☐ Baseball ou balle molle
- ☐ Tennis
- ☐ Poids et haltères
- ☐ Pêche
- ☐ Volleyball
- ☐ Basketball (ballon-panier)
- ☐ Autre \_\_\_\_\_
- ☐ Aucune activité physique

Inscrivez maintenant chaque activité entourée individuellement.

Activité 1      Nom de l'activité : \_\_\_\_\_

Combien de fois avez-vous pratiqué cette activité au cours \_\_\_\_\_ fois  
des 3 derniers mois ?

À peu près combien de temps en avez-vous fait chaque fois ?

- ☐ De 1 à 15 minutes
- ☐ De 16 à 30 minutes
- ☐ De 31 à 60 minutes
- ☐ Plus d'une heure

À quelle intensité avez-vous pratiqué cette activité ?

- ☐ Faible
- ☐ Modérée
- ☐ Élevée

Activité 2      Nom de l'activité : \_\_\_\_\_

Combien de fois avez-vous pratiqué cette activité \_\_\_\_\_ fois  
au cours des 3 derniers mois ?

À peu près combien de temps en avez-vous fait chaque fois ?

- ☐ De 1 à 15 minutes
- ☐ De 16 à 30 minutes
- ☐ De 31 à 60 minutes
- ☐ Plus d'une heure

À quelle intensité avez-vous pratiqué cette activité ?

- ☐ Faible
- ☐ Modérée
- ☐ Élevée





### Activités sédentaires

On cherche à déterminer le nombre d'heures durant lesquelles vous êtes assis devant un écran ou inactifs, pendant une semaine normale.

- 17) Au cours d'une semaine normale, combien d'heures de travail/école avez-vous ? Nombre d'heures \_\_\_\_\_  
Je ne sais pas ☐
- 18) Durant une semaine normale, combien d'heures passez-vous à regarder la télévision ou des vidéos ? ☐ Aucune  
☐ Moins d'une heure  
☐ De 1 à 2 heures  
☐ De 3 à 5 heures  
☐ De 6 à 10 heures  
☐ De 11 à 14 heures  
☐ De 15 à 20 heures  
☐ Plus de 20 heures  
☐ Je ne sais pas
- 19) Durant une semaine normale, combien d'heures passez-vous habituellement à jouer à des jeux vidéo, y compris SEGA, Nintendo et Playstation ? ☐ Aucune  
☐ Moins d'une heure  
☐ De 1 à 2 heures  
☐ De 3 à 5 heures  
☐ De 6 à 10 heures  
☐ De 11 à 14 heures  
☐ De 15 à 20 heures  
☐ Plus de 20 heures  
☐ Je ne sais pas
- 20) Durant une semaine normale, combien d'heures passez-vous à l'ordinateur ou sur une tablette électronique (y compris sur Internet ou à jouer des jeux informatiques) ? Excluez le temps passé au travail ou à l'école. ☐ Aucune  
☐ Moins d'une heure  
☐ De 1 à 2 heures  
☐ De 3 à 5 heures  
☐ De 6 à 10 heures  
☐ De 11 à 14 heures  
☐ De 15 à 20 heures  
☐ Plus de 20 heures  
☐ Je ne sais pas
- 21) Durant une semaine normale, combien d'heures passez-vous habituellement à lire, sans compter au travail/école ? ☐ Aucune  
☐ Moins d'une heure  
☐ De 1 à 2 heures  
☐ De 3 à 5 heures  
☐ De 6 à 10 heures  
☐ De 11 à 14 heures  
☐ De 15 à 20 heures  
☐ Plus de 20 heures  
☐ Je ne sais pas
- 22) En moyenne, combien d'heures par nuit dormez-vous ? Nombre d'heures \_\_\_\_\_  
Je ne sais pas ☐



**DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES**

Taille : \_\_\_\_\_ cm

Tour de taille : \_\_\_\_\_ cm

La feuille « Tanita » a été brochée sur le questionnaire ☐ Oui  
☐ Non

**TEST EFFORT CARDIOPULMONAIRE**

Valeur de l'augmentation du travail dans le protocole \_\_\_\_\_ Watts/minute  
 de rampe chaque minute.

Qui était le médecin responsable de la surveillance du test ? ☐ Frédéric Dallaire  
☐ Sylvie Lafrenaye  
☐ François-Pierre Counil  
☐ Autre : \_\_\_\_\_

Indiquer la raison de l'arrêt du test. ☐ Cadence de moins de 50 rpm soutenue.  
☐ Atteinte du  $\text{VO}_2\text{max}$ .  
☐ À la demande du participant.  
☐ Défectuosité du système.  
☐ Présence de signes ou symptômes compromettant la sécurité du participant. (Préciser à la question suivante)  
☐ Autres : \_\_\_\_\_

Préciser les signes ou ☐ Extrasystoles ventriculaires polymorphes.  
☐ Diminution du rythme ventriculaire avec augmentation du travail.

symptômes :

- ☐ Étourdissements; fatigue extrême ou hyperventilation excessive.
- ☐ Diminution de la pression systolique avec augmentation du travail.
- ☐ Hypertension artérielle.
- ☐ Baisse de saturation en O<sub>2</sub> à moins de 90 %.
- ☐ Arythmies ventriculaires ou supraventriculaires soutenues.
- ☐ Évidence d'ischémie sur l'ECG
- ☐ Autres : \_\_\_\_\_

Commentaires du MD :

---

---

---

---

---

---

---

---

Checklist :

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| Feuille spirométrie dans le dossier du participant                        | <input type="checkbox"/> Oui |
|   | <input type="checkbox"/> Non |
| Feuille des données brutes version papier dans le dossier du participant. | <input type="checkbox"/> Oui |
|   | <input type="checkbox"/> Non |
| Feuille des variables version papier dans le dossier du participant.      | <input type="checkbox"/> Oui |
|   | <input type="checkbox"/> Non |
| Feuille ECG version papier dans le dossier du participant.                | <input type="checkbox"/> Oui |
|   | <input type="checkbox"/> Non |
| Version électronique des données brutes enregistrée.                      | <input type="checkbox"/> Oui |
|   | <input type="checkbox"/> Non |

**INCLUSION ET EXCLUSION**Inclusion

- |   | Oui                      | Non                      |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1) Le sujet est âgé entre 12 et 17 ans.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2) Sujet sans maladie vasculaire, pulmonaire ou cardiaque ayant un impact sur la capacité à l'effort. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Exclusion

- |  | Oui                      | Non                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 3) Le sujet pratique-t-il des sports compétitifs organisés ?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4) Le sujet a-t-il des antécédents de malaises à l'effort sans cause connue ou en investigation.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5) Le sujet a-t-il une condition médicale connue le prédisposant aux arythmies malignes à l'effort.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6) Le sujet a-t-il des limitations musculosquelettiques influençant la performance ou la tolérance à l'effort.                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7) Le sujet a un indice de masse corporelle ajusté pour l'âge (score Z) <-2.0 ou >2,0 exclusivement.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8) Le sujet consomme-t-il de façon régulière des médicaments influençant les paramètres mesurés lors de l'épreuve d'effort (bêtabloqueurs, autres?). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9) Le sujet est-il fumeur (> de 5 cigarettes par mois)?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## ANNEXE E

### QUESTIONNAIRE PERSONNEL

PARTICIPANT : |\_|\_|-|\_|-|\_|\_|\_|\_|

DATE : |\_|\_| / |\_|\_| / 201|\_|

**À NOTER :** Les réponses que vous donnerez aux questions de cette section demeureront **confidentielles** et ne seront **jamais** divulguées à vos parents. Nous sommes conscients que cette partie du questionnaire peut causer un inconfort. Nous vous laissons remplir cette partie seul(e). Insérez la feuille dans l'enveloppe. Nous ouvrirons l'enveloppe plus tard et votre nom ne figure pas sur le questionnaire.

Signature de l'observateur: \_\_\_\_\_

### QUESTIONNAIRE PERSONNEL

- 23) Êtes-vous un consommateur de tabac ? ☐ Oui  
☐ Non

Si oui : Je consomme \_\_\_\_cigarettes par semaine.

Si non : ☐ Je n'ai jamais fumé.

☐ J'ai arrêté depuis \_\_\_\_\_mois.

- 24) Êtes-vous un consommateur d'alcool ? ☐ Oui  
☐ Non

Si oui : Je consomme \_\_\_\_bières/coupes de vin/drinks par semaine.

Si non : ☐ Je n'ai jamais consommé d'alcool.

☐ J'ai arrêté depuis \_\_\_\_\_mois.

- 25) Consommez-vous une ou plusieurs de substances suivantes ? ☐ Oui  
☐ Non  
Cannabis, cocaïne, MDMA, héroïne, LSD, champignons, Ecstasy etc.

Si oui : Je consomme \_\_\_\_\_par semaine.

Si non : ☐ Je n'ai jamais consommé de drogues.

☐ J'ai déjà essayé de consommer de la drogue (mois de 3 fois).

☐ J'ai arrêté depuis \_\_\_\_\_mois.

- 26) Questionnaire de stade pubertaire

Cochez le stade pubertaire qui correspond le plus à votre développement actuel. Les images de gauche sont pour les filles et les images de droite pour les garçons. Les filles doivent cocher le développement des seins et des poils pubiens. Les garçons doivent cocher seulement le développement des organes génitaux.

	Filles	Filles		Filles		Garçons
1						
2						
3						
4						
5						